UNTERSUCHUNGEN ZUR BIOLOGISCHEN VERFÜGBARKEIT VON DIGOXIN UND DIGOXINVERWANDTEN SUBSTANZEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Marianne Grimm, geb. Dingemann
aus Dorsten

Bonn 1980

UNTERSUCHUNGEN ZUR BIOLOGISCHEN VERFÜGBARKEIT VON DIGOXIN UND DIGOXINVERWANDTEN SUBSTANZEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Marianne Grimm, geb. Dingemann
aus Dorsten

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. G. Bodem

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. Ochs

Aus der Medizinischen Universitätsklinik
Bonn-Venusberg

Direktor: Prof. Dr. H. J. Dengler

Druck: R. Schwarzbold, Witterschlick b. Bonn

Für Mary, Johann und Wolfgang

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	6
II. METHODIK	11
1. Präparate	11
2. Probanden	12
3. Klinische Durchführung	13
4. Radioimmunoassay	
III. ERGEBNISSE	17
1. Lanicor®	17
2. Sandolanid®	19
3. Novodigal®	20
4. Lanoxin®-Tabletten	21
5. Lanoxin-®-Kapseln	22
6. Digoxin-Thomae®	23
7. Card-Dusodril®	24
8. Lanatosid-C-Tabletten, Cedilanid®-Dragées, Cedilanid®-Tropflösung	26
9. Digipersantin®	27
IV. DISKUSSION	30
V. ZUSAMMENFASSUNG	47
VI. TABELLEN	49
VII. LITERATURVERZEICHNIS	77

I. EINLEITUNG

Digitalis findet seit zwei Jahrhunderten Anwendung in der klinischen Therapie und gehört bis heute zu den wichtigsten Arzneimitteln. Unter den einzelnen Substanzen haben sich mittlerweile das Digoxin und seine Derivate durchgesetzt. Strophantin findet nur noch sporadisch Anwendung und auch Digitoxin scheint allenfalls bei der Niereninsuffizienz indiziert zu sein.

Wegen der schmalen therapeutischen Breite der Herzglykoside stellt die Behandlung immer ein gewisses Risiko dar. Es ist deshalb nicht erstaunlich, daß relativ häufig Digitalisintoxikationen beobachtet werden, die eine hohe Mortalität aufweisen (11). Allerdings wurde die Therapie in den letzten Jahren durch zunehmende Kenntnisse über den Einfluß von Herzglykosiden auf den Erregungsablauf im Myokard mit Hilfe des EKG, die Aufklärung der Pharmakokinetik und Befunde über die biologische Verfügbarkeit oral anzuwendender Präparate besser abgesichert (9, 10). Einen weiteren Fortschritt in der Betreuung digitalisierter Patienten bietet die Möglichkeit, Konzentrationen an Herzglykosiden im Blut oder Urin zu bestimmen. Unter den einzelnen Verfahren hat sich der Radioimmunoassay wegen seiner großen Empfindlichkeit und einfachen Handhabung durchgesetzt.

Der Klinik standen bereits kurze Zeit nach dem Zweiten Weltkrieg zum ersten Mal Reinglykoside zur Verfügung, für die BATTERMANN und DE GRAFF (2) bei der Herzinsuffizienz und der Flimmerarrhythmie die Erhaltungsdosen bestimmten. Somit lagen schon sehr frühzeitig konkrete Vorstellungen über die Resorption dieser Substanzen vor. Die exakte Ermittlung der Resorptionsquoten der einzelnen Glykoside wurde dann in den

fünfziger und sechziger Jahren mit Hilfe radioaktiv markierter Glykoside möglich. Die so ermittelten Ergebnisse stimmten im wesentlichen mit den klinisch bestimmten Grössen überein (19).

Trotz gleichen Wirkstoffgehalts müssen Digoxinpräparate in ihrer Wirkung jedoch keineswegs gleichwertig sein. In den USA wurde zum ersten Mal festgestellt, daß Digoxinpräparate verschiedener Hersteller zu sehr unterschiedlichen Therapieergebnissen führten. LINDENBAUM et al. verglichen die Serumkonzentrationen nach oraler Gabe von Digoxintabletten verschiedener Hersteller und von verschiedenen Chargen desselben Präparates (34). Trotz identischer Dosen an Digoxin differierten die Plasmaspiegel erheblich. Diese Differenzen ergeben sich aus einer unterschiedlichen biologischen Verfügbarkeit der verschiedenen Präparate. Von klinischer Relevanz sind unterschiedliche Befunde über die Bioverfügbarkeit verschiedener Präparate dann, wenn bei einem Wechsel des Präparates die Dosierung nicht angepaßt wird. Sowohl die Redekompensation einer Herzinsuffizienz als auch eine Digitalisintoxikation können die Folge sein.

Unter "biologische Verfügbarkeit" (= physiologische Verfügbarkeit oder aus dem Englischen übernommen "bioavailability") versteht man das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit der ein verabreichtes Arzneimittel den großen Kreislauf erreicht (18). Es handelt sich also um eine pharmakokinetische Größe, die zunächst nichts mit der Wirkung der Substanz zu tun hat. Zur Bestimmung der absoluten biologischen Verfügbarkeit wird die intravenöse Injektion oder Infusion als Bezugsgröße = 100 % gesetzt (10). Die relative biologische Verfügbarkeit bezieht sich dagegen auf irgendein nicht intravenös verabreichtes Standardpräparat (z. B. Tabletten, Lösung). Der Begriff der biologi-

schen Verfügbarkeit geht insofern über den der Resorptionsquote hinaus, als jene nur den quantitativen Transfer der unveränderten Substanz durch das Darmepithel einbezieht, die Resorptions g e s c h w i n d i g k e i t , Besonderheiten der Galenik oder Veränderungen auf dem Weg zwischen Magen-Darm-Trakt und Lebervenen (Hydrolyse durch den Magensaft, intestinale Metabolisierung, first-pass effect) jedoch nicht berücksichtigt. Dies bedeutet also, daß eine Substanz, die im Darm vollständig resorbiert wird, nicht auch unverändert und vollständig den großen Kreislauf erreichen und somit in gleichem Maße biologisch verfügbar sein muß.

Die wichtigsten Faktoren, welche die biologische Verfügbarkeit oral verabreichter Arzneiformen bestimmen, sind im folgenden zusammengefaßt. Dabei sind die vielfachen aus der Interaktion mit anderen Arzneimitteln sich ergebenden Veränderungen der Bioavailability nicht berücksichtigt:

a) Die Galenik:

Kristallgröße, feste Lösungen, Solvate, Füllstoffe, Sprengstoffe, Matrices, Detergentien, Stabilisatoren, Fabrikationsverfahren (z. B. Kompressionsdruck) u. a. Der zur Lösung der aktiven Inhaltsstoffe fester Formen führende Prozeß verläuft über die Stufen: Disintegration - Disaggregation - Dissolution - echte Lösung. Er wird durch die obengenannten Faktoren bestimmt und kann in verschiedenen in-vitro-Tests z. T. erfaßt werden.

b) die physikochemischen Eigenschaften:

Kristallform, Polarität

c) die physiologischen Parameter des Gastrointestinaltraktes:

Magen: Füllungszustand, Art der Speisen, Entleerungszeit, pH-Wert, Art und Menge des Magenschleims

Darm: pH-Wert, Enzyme, nicht a priori zu übersehende Reaktionen mit Gallensalzen, Darmmotilität, bei krankhaften Zuständen gestörte Resorptionsverhältnisse.

d) Arzneimitteldisposition:

Darminhalt: Enzyme, Bakterienflora.

Darmwand: Glucuronidierung, Sulfatierung, MAO, Bindungsproteine.

Leber: Metabolismus, Bindungsproteine.

Problematisch ist die Bewertung der biologischen Verfugbarkeit von Digoxinderivaten wie Digoxinäther und -ester, die in Deutschland einen hohen Marktanteil haben. Diese Glykoside werden nach oraler Gabe rasch metabolisiert und sind somit mindestens zum Teil nicht als solche, sondern als Digoxin im großen Kreislauf nachweisbar. Nach der bereits gegebenen Definition haben diese Digoxinderivate im strengen Sinne eine niedrigere biologische Verfügbarkeit als Digoxin selbst. Nach den Richtlinien der WHO müßte man hier den Begriff der Bioäquivalenz anwenden. Da jedoch die radioimmunologischen Untersuchungen zur Bestimmung der Serum- und Urinkonzentrationen der Glykoside alle chemischen Strukturen erfassen, in denen unverändertes Digoxingenin vorkommt, ist diese Unterscheidung im pharmakokinetischen Versuch irrelevant (6).

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der biolo-

gischen Verfügbarkeit von Digoxin aus verschiedenen in Deutschland auf dem Markt oder in der klinischen Testung befindlichen Präparaten verschiedener Arzneimittelfirmen.

Die im nachfolgenden Text angegebenen Tabellen sind im Anschluß an die Diskussion gesondert zusammengestellt (ab S. 49).

II. M E T H O D I K

1. Präparate

Die nachfolgend aufgeführten Digitalispräparate wurden untersucht:

a) Lanicor^{R}-Tabletten (Boehringer Mannheim) zu 0,25 mg Digoxin, Charge 717606

b) Sandolanid^{R}-Tabletten (Sandoz AG) zu 0,2 mg Alpha-Azetyldigoxin, Charge 28

c) Novodigal^{R}-Tabletten (Beiersdorf) zu 0,2 mg Beta-Azetyldigoxin, Charge 603048

d) Lanoxin^{R}-Tabletten (Deutsche Wellcome GmbH) zu 0,25 mg Digoxin, PL 3/0090, Lot A 9140 T

e) Lanoxin^{R}-Kapseln (Deutsche Wellcome GmbH) zu 0,20 mg Digoxin, Charge A, No. 484 Z, C. T. 2204

f) Digoxin-Thomae^{R}-Dragées (Thomae) ZKDI-68-DR-1A1 zu 0,125 mg Digoxin, Charge 60 528

g) Card-Dusodril^{R}-Dragées (Lipha-Arzneimittel GmbH) zu 0,125 mg Digoxin, Registriernummer 48454-N-B[1]

h) Card-Dusodril^{R}-Dragées (Lipha-Arzneimittel GmbH) zu 0,25 mg Digoxin, Registriernummer 11002[1]

---

[1]) Jedes Dragée enthält 75 mg Naftidrofuryl

i) Cedilanid^{R}-Dragées (Sandoz AG) zu 0,25 mg Lanatosid C, Registriernummer C 1082

k) Lanatosid-C-Tabletten (Sandoz AG) zu 0,25 mg Lanatosid C, Charge 8

l) Cedilanid^{R}-Tropflösung (Sandoz AG) zu 1 mg Lanatosid C pro ml (1 ml = 30 Tropfen) Registriernummer C 1113

m) Digipersantin^{R}-"alt", Dragées (Thomae), Registriernummer D 633

n) Digipersantin^{R}-"neu", Dragées (Thomae), Charge 5901

Als Bezugsgröße (= 100 %) für die Bestimmung der biologischen Verfügbarkeit der einzelnen Präparate nach oraler Verabreichung diente die intravenöse Injektion von Lanicor^{R}-Ampullen (Boehringer Mannheim) zu 0,25 mg Digoxin, Registriernummer L 10. Die Dosierung entsprach der oral verabreichten Glykosidmenge. Digipersantin^{R} wurde nur oral verabreicht, ohne vorausgehende intravenöse Injektion. In diesem Fall war ein Vergleich der bisher auf dem Markt befindlichen Tablette mit einer neuen notwendig.

2. Probanden

18 Probanden im Alter von 20 bis 36 Jahren stellten sich nach Aufklärung über Durchführung und Ziel der Untersuchung freiwillig für die Studie zur Verfügung. Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe der Probanden gehen aus Tabelle 1 (S. 49) hervor. In allen Fällen ergaben sich laborchemisch keine Hinweise für eine Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion. Medikamente, die mit der radioimmunologischen Bestimmung von Herzglykosiden interferieren können, wie Spironolacton, Triamteren oder Corticosteroide (50), wur-

den während der gesamten Versuchsdauer nicht verabreicht. Ebenso wurden Arzneimittel, von denen eine Beeinflussung der biologischen Verfügbarkeit von Herzglykosiden bekannt ist, wie Cholestyramin, Neomycin, Rifampicin (4, 31, 32), nicht eingenommen.

3. Klinische Durchführung

Jeweils 6 bzw. 8 Probanden erhielten nach randomisierter Zuordnung im cross over 0,5 mg bzw. 1 mg Digoxin intravenös oder die entsprechende Dosis oral. Zwischen den beiden Versuchen lag eine Pause von mindestens 20 Tagen. In der Dosierung von 1 mg wurden Lanicor^{R} (= 4 Tbl.), Sandolanid^{R} (= 5 Tbl.), Novodigal^{R} (= 5 Tbl.), Lanoxin^{R} (= 5 Kps.) und Card-Dusodril^{R} zu 0,25 mg Digoxin (= 4 Drg.) verabreicht; 0,5 mg Digoxin wurden gegeben in Form von Lanoxin^{R} (= 2 Tbl.), Digoxin-Thomae^{R} (= 4 Drg.), Card-Dusodril^{R} zu 0,125 mg Digoxin (= 4 Drg.), Cedilanid^{R} (= 2 Drg.), Lanatosid C (= 2 Tbl.) und Cedilanid^{R}-Tropflösung (= 15 Tropfen) (Tab. 2, S. 50). Die Konzentrationen an Digoxin wurden in 24-Stunden-Urinportionen über 6 Tage nach entsprechender Verdünnung mit einem Puffer radioimmunologisch bestimmt.

Beide Digipersantin^{R}-Präparate wurden 8 Probanden nach der gleichen Versuchsanordnung in der Dosis von 1 mg des jeweiligen Präparates morgens nüchtern verabreicht. Auch hier wurden die Konzentrationen an Digoxin in 24-Stunden-Urinportionen über 6 Tage radioimmunologisch bestimmt. Zusätzlich wurden Blutproben zu den Zeiten 0; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6; 8; 24; 30; 48; 56 und 72 Stunden nach der Einnahme des jeweiligen Präparates auf ihre Digoxinkonzentrationen analysiert.

4. Radioimmunoassay

Die radioimmunologische Bestimmung von Herzglykosiden im Serum oder Urin erfolgt nach dem Prinzip des von YALOW

und BERSON beschriebenen Radioimmunoassay zur Messung von Insulin-Blutspiegeln (56). Die Methodik dieser Untersuchung soll im folgenden kurz beschrieben werden:

Eine bekannte Menge radioaktiv markierten Digoxins wird dem zu untersuchenden Patientenserum zugegeben und mit einer genau definierten Menge von Antikörpern gegen Digoxin bei 20° C inkubiert. Radioaktives und nichtradioaktives Digoxin reagieren kompetitiv mit den spezifischen Bindungsstellen der Antikörper. Der konkurrierenden Bindung entsprechend kommt es zu einer Gleichgewichtsreaktion nach dem Massenwirkungsgesetz. Anschließend erfolgt die Zugabe von Aktivkohle, welche das nicht an Antikörper gebundene Digoxin absorbiert. Durch Zentrifugieren wird das Immunoadsorbens absedimentiert und die Radioaktivität des an Antikörper gebundenen Glykosids, das im Überstand bleibt, anschließend mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler gemessen (11, 57). Das Prinzip des Radioimmunoassay zur Bestimmung von Herzglykosiden ist in Abbildung 1 (S. 15) schematisch zusammengefaßt.

Eine Eichkurve (Abb. 2, S. 16) wird dadurch gewonnen, daß in mehreren Ansätzen eine jeweils konstante Menge an Antikörpern und radioaktivem Digoxin mit unterschiedlichen Standardkonzentrationen an nicht markiertem Digoxin inkubiert wird.

Alle Messungen zur Bestimmung der Digoxinkonzentrationen im Serum oder im Urin erfolgten für die vorliegende Untersuchung radioimmunologisch im Doppelansatz unter Verwendung von H^3-Digoxin. Die Antikörper waren in unserem Labor durch Immunisierung von Kaninchen hergestellt worden. Bei jedem Versuch wurde eine neue Eichkurve im Bereich von 0,1 bis 5 ng/ml mit mindestens einem Standard (Lederle Diagnostic, Amer. Cyamid Corp. Pearl River N. Y. 10965) angefertigt.

Abb. 1: Methodisches Vorgehen bei der Durchführung des Radioimmunoassay

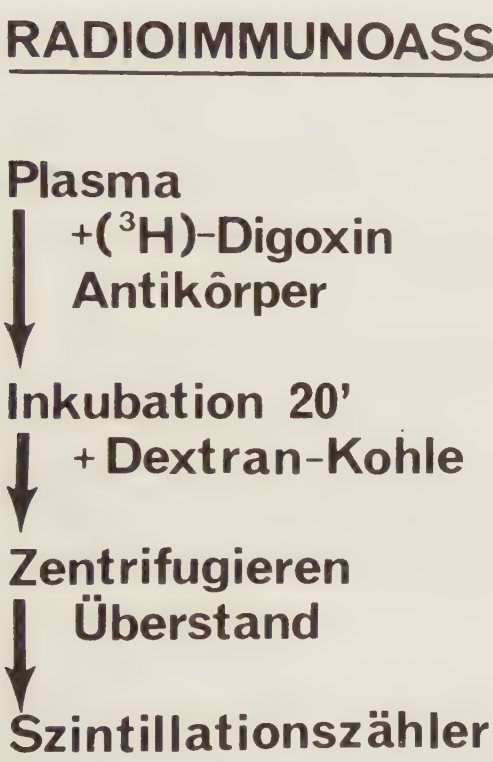
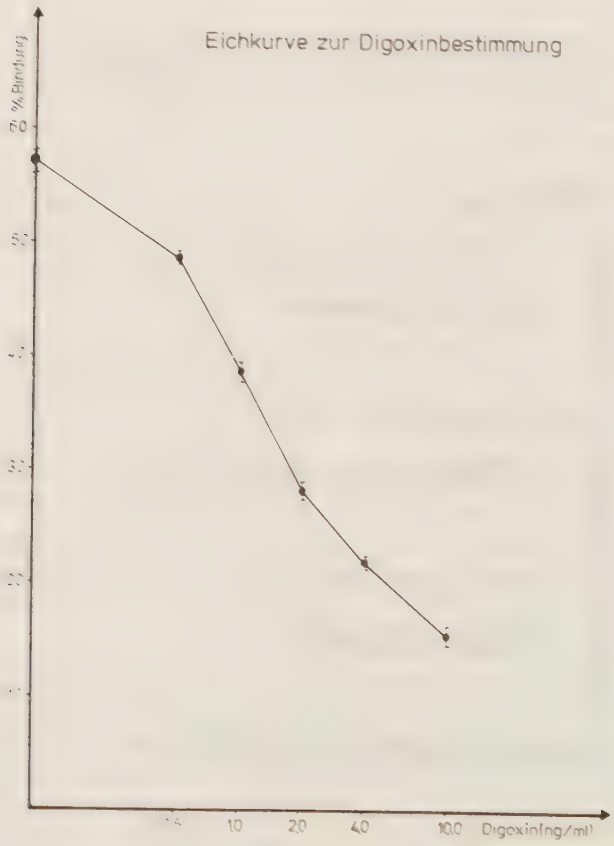


Abb. 2: Semilogarithmische Darstellung der Eichkurve für die radioimmunologische Bestimmung von Digoxin in dem Bereich 0 - 10 ng/ml



III. ERGEBNISSE

Die Tabellen 3 bis 22 (S. 51 ff) und die Abbildungen 3 bis 11 (S. 18 ff) zeigen die kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser bzw. oraler Verabreichung von 0,5 mg oder 1 mg Digoxin über 24, 48, 72, 96, 120 und 144 Stunden bei den einzelnen Probanden und für die verschiedenen Präparate. Dabei sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Mittelwerte angegeben.

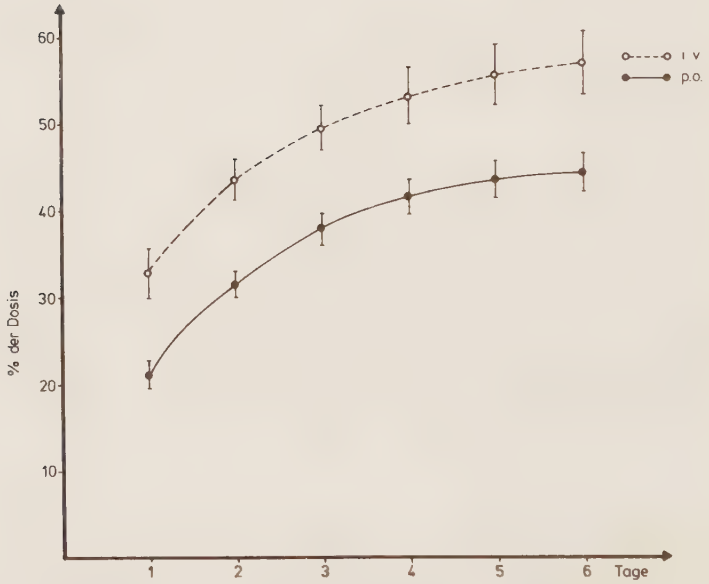
Die kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin in 24 Stunden schwankte nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg bzw. 1 mg Lanicor^{R} interindividuell von 16,5 % bis 46,8 % berechnet für die gegebene Dosis, in 144 Stunden (= 6 Tagen) zwischen 31,2 % und 77,2 %. Ein Vergleich zwischen der 24-Stunden- und der 144-Stunden-Exkretion von Digoxin in den Urin ergibt eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,86.

1. Lanicor

Nach oraler Gabe von Lanicor^{R} betrug die kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin in 24 Stunden 22,75 $\pm$ 1,59 %, in 144 Stunden 41,78 $\pm$ 2,54 % der gegebenen Dosis (Abb. 3, S. 18; Tab. 4, S. 52). Aus dem Verhältnis

der kumulativen Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler und intravenöser Gabe (Tab. 3 u. 4, S. 51 f) errechnete sich eine biologische Verfügbarkeit von 79,57 ± 5,05 %.

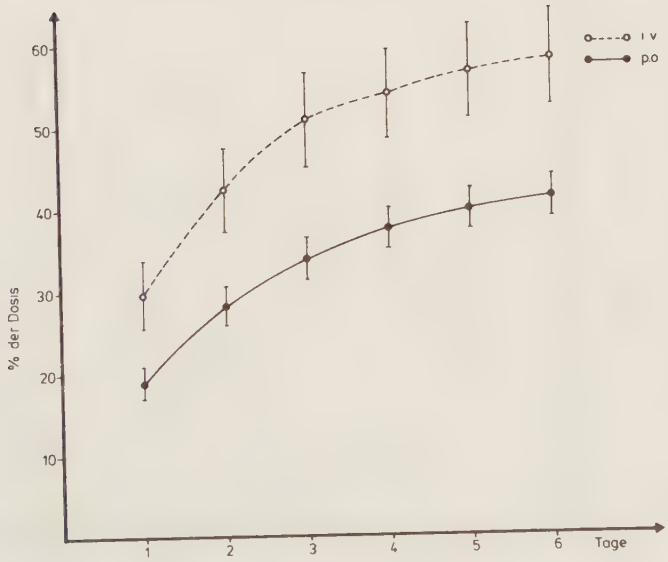
Abb. 3: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser und oraler Verabreichung von 1 mg Lanicor^{R}



2. Sandolanid^{R}

Tabelle 6 (S. 54) enthält die Werte für Sandolanid^{R}. Die Ausscheidung von Digoxin in 24 Stunden beträgt 18,95 ± 2,03 % und in 144 Stunden 41,27 ± 2,55 %. Die biologische Verfügbarkeit - wie im vorausgehenden Versuch ermittelt - wurde mit 73,55 ± 6,73 % bestimmt (Abb. 4, Tab. 5 u. 6, S. 53 f).

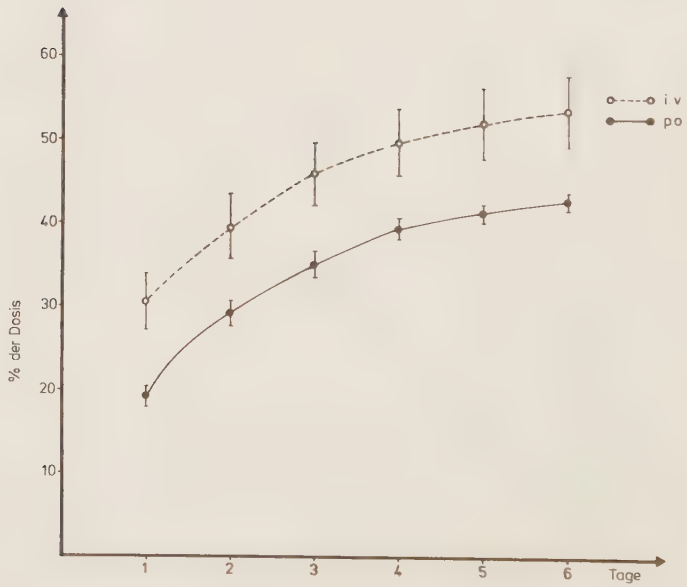
Abb. 4: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 1 mg Lanicor^{R} und oraler Verabreichung von Sandolanid^{R}



3. Novodigal^{R}

Novodigal^{R} war demgegenüber zu 80,98 % bioverfügbar, wobei die kumulative Urinausscheidung von Digoxin in 24 Stunden 19,22 ± 1,21 % und nach 6 Tagen 42,65 ± 1,05 % der gegebenen Dosis betrug (Abb. 5, Tab. 7 u. 8, S. 55 f).

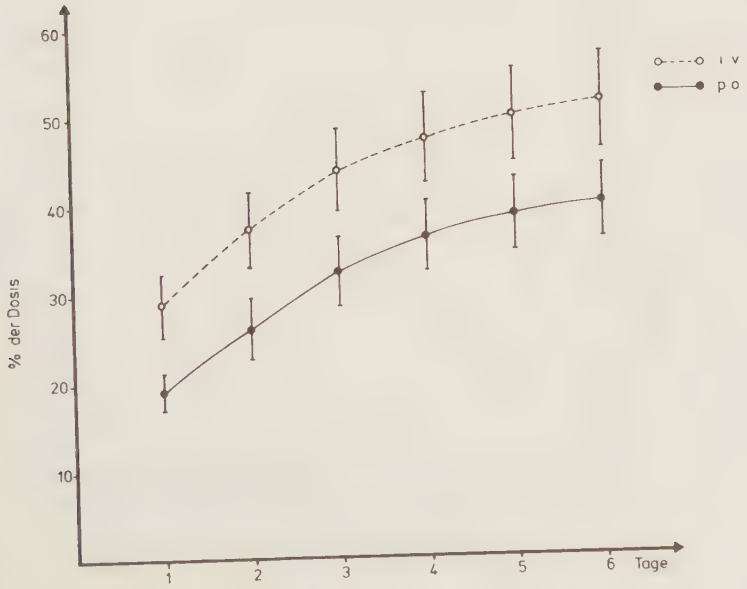
Abb. 5: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 1 mg Lanicor^{R} und oraler Verabreichung von 1 mg Novodigal^{R}



4. Lanoxin^{R}-Tabletten

Abbildung 6 zeigt die Elimination von Digoxin nach oraler Gabe von 0,5 mg Lanoxin^{R}-Tabletten. Nach 24 Stunden wurden 19,11 $\pm$ 2,13 %, nach 144 Stunden 40,09 $\pm$ 4,15 % der gegebenen Dosis in den Urin ausgeschieden. Das Präparat wies eine Bioverfügbarkeit von 74,96 $\pm$ 4,92 % auf (Abb. 6, Tab. 9 u. 10, S. 57 f).

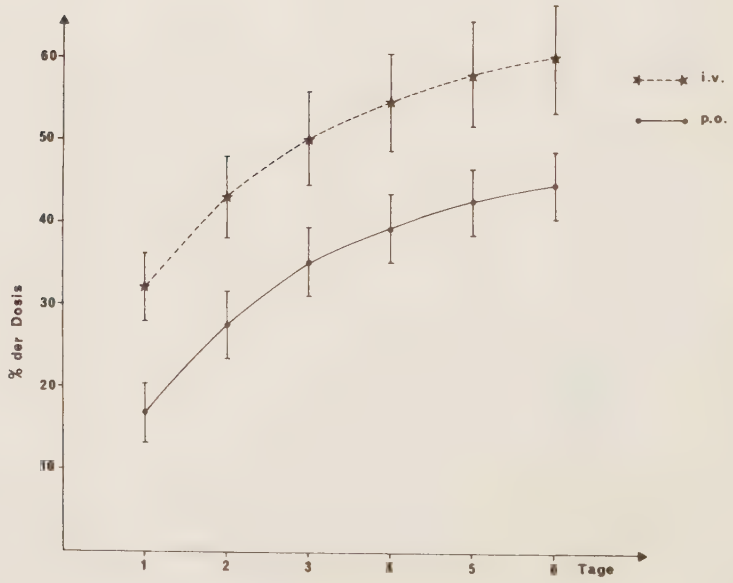
Abb. 6: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Lanicor^{R} und oraler Verabreichung von 0,5 mg Lanoxin^{R}-Tabletten



5. Lanoxin^{R}-Kapseln

Die Darreichung von Lanoxin^{R} in Form von Kapseln erbrachte gegenüber den Tabletten keine wesentlich verbesserten Absorptionseigenschaften. Die biologische Verfügbarkeit lag mit 75,89 $\pm$ 4,55 % nur ganz geringfügig über derjenigen der Tabletten (Abb. 7, Tab. 11 u. 12, S. 59 f).

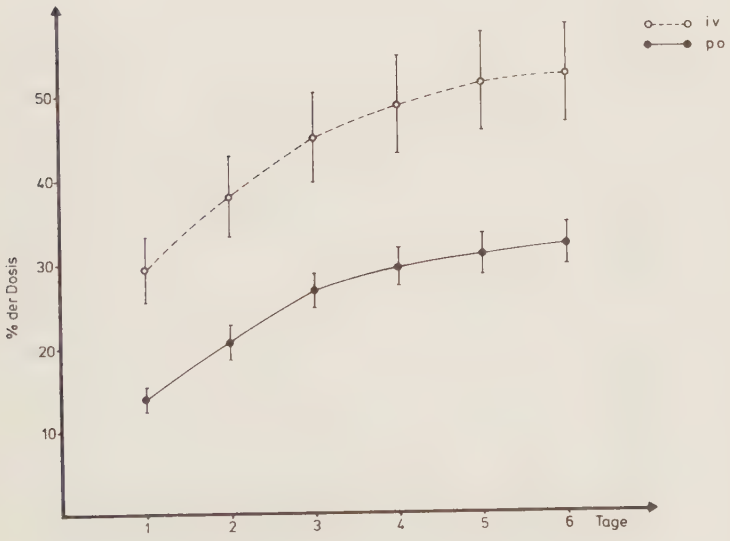
Abb. 7: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 1 mg Lanicor^{R} und oraler Verabreichung von 1 mg Lanoxin^{R}-Kapseln



6. Digoxin-Thomae^{R}

Demgegenüber erreichte die Ausscheidung von Digoxin nach oraler Applikation von 0,5 mg Digoxin-Thomae^{R} in 24 Stunden 13,82 ± 1,50 % und in 6 Tagen 32,20 ± 2,56 %. Die biologische Verfügbarkeit des Präparates wurde mit 62,47 ± 2,64 % errechnet (Abb. 8, Tab. 13 u. 14, S. 61 f).

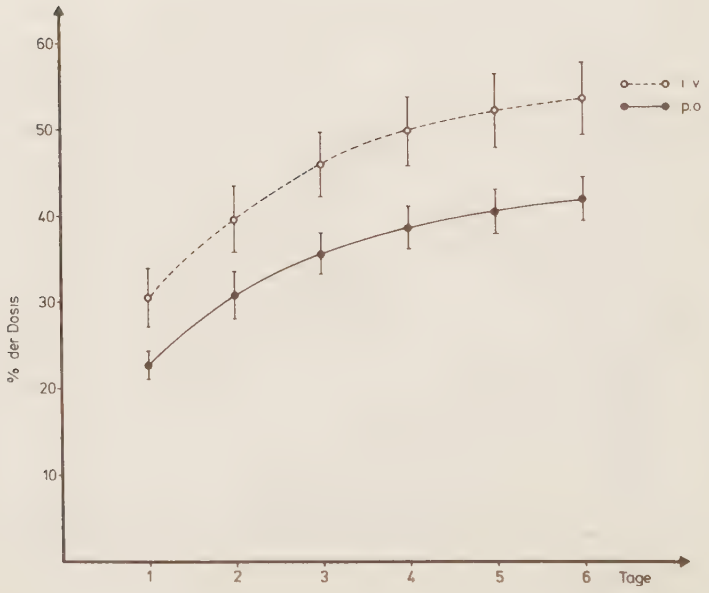
Abb. 8: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Lanicor^{R} und oraler Verabreichung von 0,5 mg Digoxin-Thomae^{R}



7. Card-Dusodril^{R}

Von Card-Dusodril^{R} wurden zu Vergleichszwecken Dragées mit einem Gehalt von 0,125 mg Digoxin und 0,25 mg Digoxin oral verabreicht. Jedes Dragée enthielt 75 mg Naftidrofuryl. Die Werte für die kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin lagen bei 21,12 ± 1,46 % (22,04 ± 2,27 %)[1] nach 24 Stunden bzw. bei 44,34 ± 2,17 % (46,15 ± 4,32 %) nach 144 Stunden (Abb. 9 u. 10, Tab. 15 - 18, S. 63 ff).

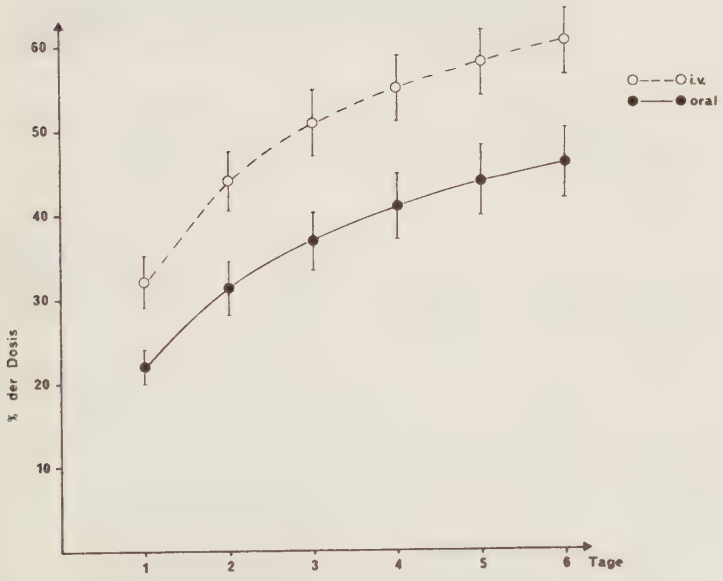
Abb. 9: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Lanicor^{R} und oraler Verabreichung von 0,5 mg Card-Dusodril^{R} zu 0,125 mg Digoxin



1) Die eingeklammerten Werte beziehen sich auf Card-Dusodril^{R} zu 0,25 mg Digoxin.

Die Berechnung der biologischen Verfügbarkeit ergab für die beiden Präparate annähernd gleiche Werte, und zwar 79,16 ± 5,12 % für Card-Dusodril^{R} zu 0,125 mg Digoxin und 76,92 ± 7,90 % für das gleiche Präparat mit einem auf 0,25 mg erhöhten Digoxinanteil.

Abb. 10: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 1 mg Lanicor^{R} und oraler Verabreichung von 1 mg Card-Dusodril^{R} zu 0,25 mg Digoxin

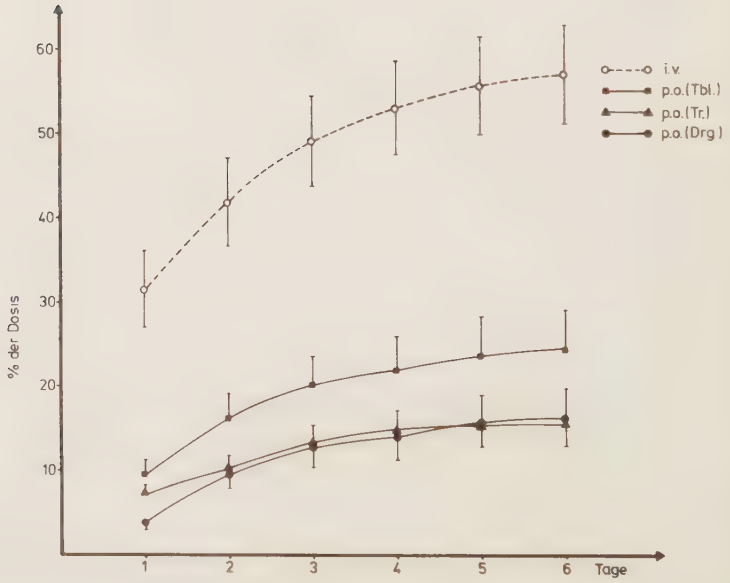


8. Lanatosid-C-Tabletten, Cedilanid^{R}-Dragées und Cedilanid^{R}-Tropflösung

Die Elimination von Digoxin in den Urin betrug nach oraler Applikation von 0,5 mg Lanatosid-C-Tabletten 9,50 ± 1,75 % in 24 Stunden und 24,22 ± 4,81 % in 144 Stunden, woraus sich eine Bioavailability von 45,36 ± 9,90 % ergibt (Abb. 11, Tab. 19 u. 20, S. 67 f).

Nach oraler Gabe von Cedilanid^{R}-Dragées wurden in 24 Stunden 3,75 ± 0,69 % Digoxin in den Urin ausgeschieden,

Abb. 11: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Lanicor^{R} und oraler Verabreichung von 0,5 mg Cedilanid^{R}-Dragées, 0,5 mg Lanatosid-C-Tabletten und 0,5 mg Cedilanid^{R}-Tropfen



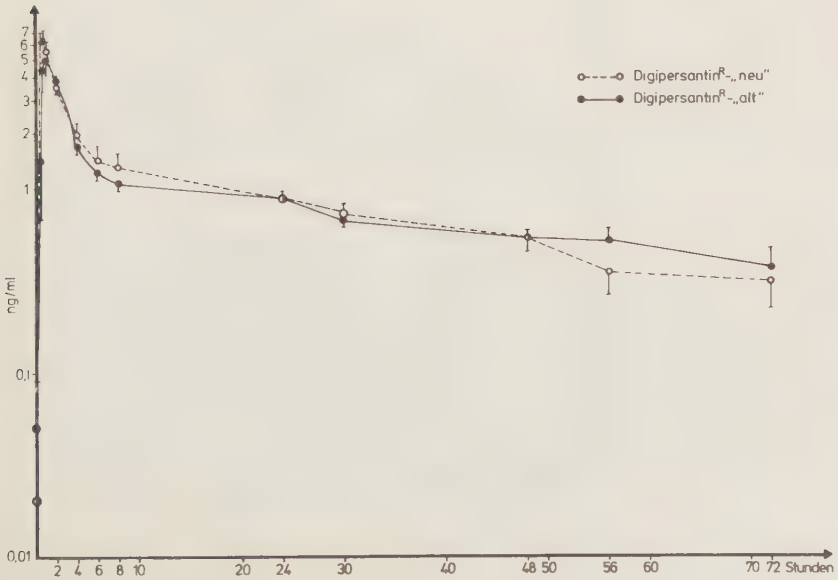
nach 6 Tagen 16,22 ± 3,48 %, woraus sich eine biologische Verfügbarkeit von 29,29 ± 5,82 bestimmen läßt (Abb. 11, S. 26, Tab. 19 u. 21, S. 67 u. 69).

Die entsprechenden Werte für Cedilanid^{R}-Tropflösung lagen nach 24 Stunden bei 7,38 ± 1,10 % bzw. bei 15,38 ± 2,55 % nach 144 Stunden. Die biologische Verfügbarkeit dieses Präparates betrug 28,09 ± 4,55 % (Abb. 11, S. 26, Tab. 19 u. 22, S. 67 u. 70).

9. Digipersantin^{R}

In der Digipersantin^{R}-Studie waren die erreichten Blutspiegel nach der Gabe von Digipersantin^{R}-"neu" höher und erreichten schneller das Maximum als nach der Verabreichung von Digipersantin^{R}-"alt" (Abb. 12, 13, S. 27 f,

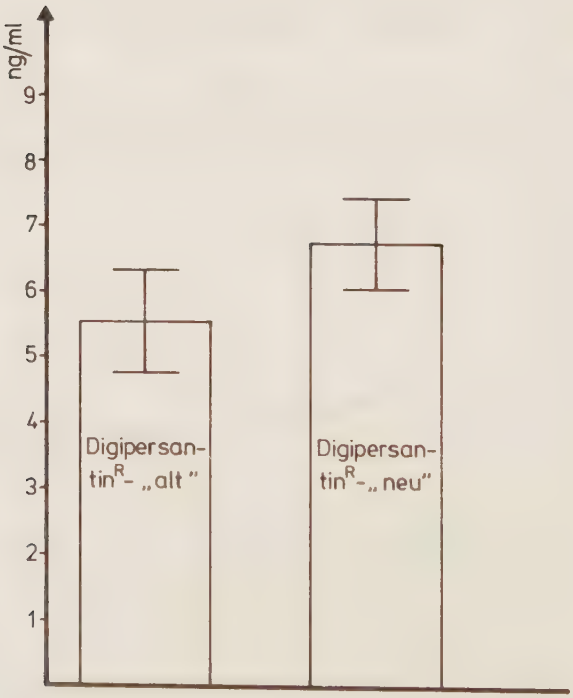
Abb. 12: Glykosidplasmaspiegel nach oraler Verabreichung von Digipersantin^{R}-"alt" bzw. Digipersantin^{R}-"neu" (≙ jeweils 1 mg Digoxin)



Tab. 23 - 25, S. 71 ff).

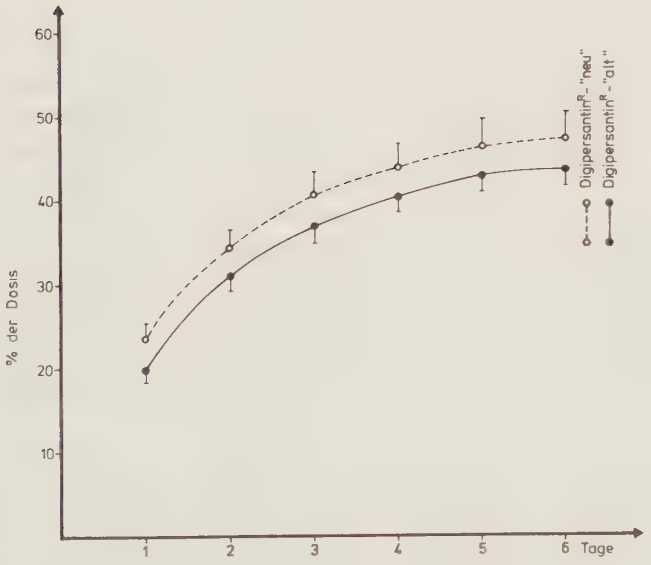
Die kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin in 24 Stunden und in 6 Tagen (Abb. 14, S. 29, Tab. 26 u. 27, S. 74 f) sowie die Blutspiegelflächen nach 8 und 24 Stun-

Abb. 13: Maximale Blutspiegel nach oraler Verabreichung von Digipersantin^{R}-"alt" bzw. Digipersantin^{R}-"neu" (≙ jeweils 1 mg Digoxin)



den (Tab. 28, S. 76) zeigen jedoch keine signifikanten Unterschiede für beide Präparate, wenn auch die Differenz unter der 8-Stundenkurve relativ größer ist als über den Zeitraum von 24 Stunden (18,51 % bzw. 15,11 %).

Abb. 14: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Verabreichung von Digipersantin^{R}-"alt" bzw. Digipersantin^{R}-"neu" (≙ jeweils 1 mg Digoxin)



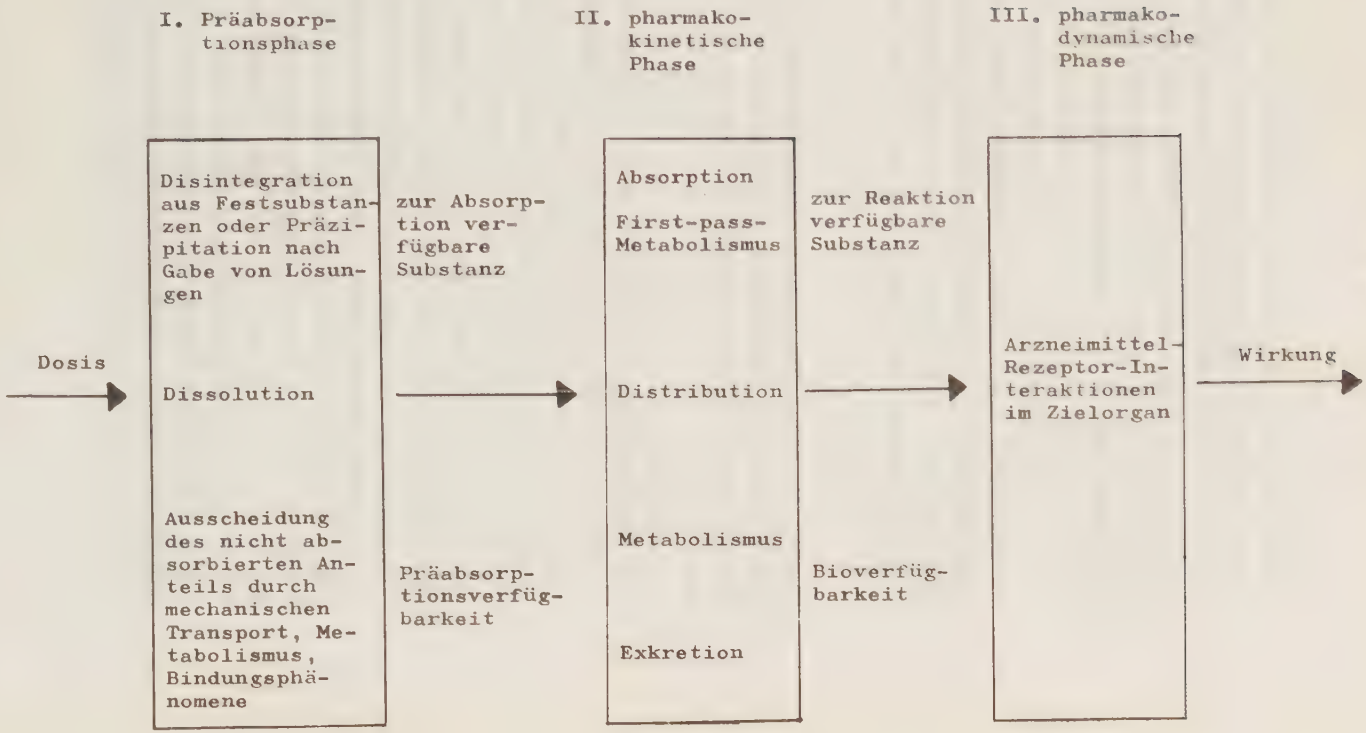
IV. DISKUSSION

Die Wirkung eines Medikamentes nach oraler Verabreichung stellt das Ergebnis einer Reihe von Vorgängen dar. Der Weg eines Arzneimittels von der oralen Verabreichung bis zum Erreichen des Zielorgans ist nach ARIENS (1) (modifiziert von Nyberg, 39) in drei Hauptphasen gegliedert (Abb. 15, S. 31):

Die erste Phase ist abhängig von der Darreichungsform. ARIENS bezeichnet sie als "pharmaceutical phase". Da hierbei jedoch sowohl pharmakologische als auch physiologische Faktoren zusammenspielen, sollte dem Terminus "Prä-Absorptionsphase" der Vorzug gegeben werden (39). Sie ist beendet unmittelbar bevor das verabreichte Präparat resorbiert wird. In dieser Phase wird das Medikament verfügbar für die Absorption, z. B. durch die Disintegration aus einer festen Darreichungsform oder, nach oraler Verabreichung einer Lösung, durch Präzipitation des Medikamentes aufgrund von Wechselwirkungen mit vorhandenen Substanzen im Magen-Darm-Trakt. Durch unterschiedliche Mechanismen können das Arzneimittel oder Teile davon auch unverändert wieder ausgeschieden werden.

Der Beginn der zweiten, der pharmakokinetischen Phase ist dadurch gekennzeichnet, daß die Substanz in das Blut gelangt ist. Nach oraler Gabe findet bereits ein von Arzneimittel zu Arzneimittel unterschiedlicher zum Teil recht beachtlicher Metabolismus während der ersten Passage der Substanz durch Darmwand, Leber oder Lungen statt.

Abb. 15: Teilschritte der Dosis-Wirkungsbeziehung nach oraler Verabreichung eines Arzneimittels (39)



Sobald das Medikament den großen Kreislauf erreicht hat, werden Eliminationswege wie Exkretion und/oder weitere metabolische Umwandlungen beschritten. Vom Blut aus penetriert das Medikament in Abhängigkeit von Polarität und Proteinbindung mehr oder weniger extensiv in die Gewebe. Wenn der Anteil der applizierten Dosis die Rezeptoren des Zielorgans erreicht, beginnt die dritte Phase.

Diese Phase, die pharmakodynamische Phase, beinhaltet Interaktionen zwischen dem Arzneimittel und den Rezeptoren auf zellulärer, subzellulärer oder molekularer Ebene. Der gewünschte Effekt wird über eine Vielzahl weiterer Reaktionen induziert.

In den Phasen I und II sind die Ursachen für eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit von Medikamenten zu suchen. Verschiedene Faktoren wurden bereits in der Einleitung genannt.

Zum Verständnis der Phase II soll festgehalten werden, daß die Verteilung von Digoxin in die verschiedenen Gewebe rasch erfolgt. Hohe Konzentrationen des Glykosids finden sich in Herz, Nieren und Leber. Fibrotische Prozesse des Myokards vermindern die Bindungskapazität für Digoxin (39). In einer Studie mit Patienten, die an einer Niereninsuffizienz leiden, ließ sich zeigen, daß Digoxin, das bei Nierengesunden vorwiegend unverändert in den Urin ausgeschieden wird, proportional zur Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate verzögert eliminiert wird, so daß die Gefahr der Kumulation des Glykosids im Organismus besteht (9, 19, 39). Ältere Menschen entwickeln unter einer Digoxintherapie eher eine Intoxikation, obwohl die Serumkonzentrationen sich von denen jüngerer Menschen nicht immer unterscheiden (16). Die Ursache hierfür ist in einer größeren Empfindlichkeit

des Myokards und einer verminderten glomerulären Filtrationsrate des älteren Organismus zu suchen (9, 16). HEIZER et al. führen niedrige Glykosidspiegel im Serum beim Malabsorptionssyndrom auf eine herabgesetzte Resorptionsquote zurück (29), diese Befunde können jedoch nach neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden (27). Ebenso hat eine Magenresektion nach Billroth II keinen Einfluß auf die Bioverfügbarkeit von Herzglykosiden (41). Bei oraler Verabreichung von Digoxin n a c h der Nahrungsaufnahme steigen die Blutspiegel verzögert an, später entspricht aber die Blutspiegelkurve dem Kurvenverlauf nach oraler Applikation im nüchternen Zustand (9, 54).

Da es sich in der vorliegenden Studie um gesunde Probanden im Alter von 20 bis 36 Jahren handelte, sind alters- oder krankheitsbedingte Schwankungen in Elimination und Bioavailability nicht zu erwarten. Die Einnahme der verschiedenen Präparate erfolgte grundsätzlich morgens nüchtern. Die von uns gefundenen interindividuellen Streuungen nach intravenöser Gabe von Digoxin (Exkretion in den Urin in 24 Stunden 16,5 bis 46,8 % der gegebenen Dosis, in 144 Stunden 31,2 bis 77,2 %) stimmten mit den in der Literatur gefundenen Werten überein (26, 30, 35, 39). Die Bioverfügbarkeit schwankte nach Gabe von Tabletten und Dragées interindividuell zwischen 5,75 und 97,35 %. Diese beachtlichen Schwankungen von Person zu Person stellen eines der Grundprobleme in der Digitalistherapie dar, denn eine allgemeingültige Standarddosierung ist aus diesem Grunde nicht zu erreichen.

Zur Bestimmung der biologischen Verfügbarkeit kann zwar auch die Blutspiegelkurve herangezogen werden, besonders verläßlich sind aber die Aussagen, die von der Messung der kumulativen Ausscheidung von Digoxin in den Urin aus-

gehen, da das Glykosid überwiegend renal eliminiert wird. Diese Methode des Vergleichs der kumulativen Exkretion bietet außerdem den Vorteil, daß sie einerseits für den Patienten weniger belastend ist, da zur Erstellung der Blutspiegel-Zeitkurve zahlreiche Blutproben entnommen werden müßten, und daß andererseits die Konzentrationen an Digoxin im Urin ca. 100 mal höher sind als im Plasma, was eine größere Meßgenauigkeit gestattet (22, 23). Zwischen der Bestimmung der biologischen Verfügbarkeit mit Hilfe der Blutspiegelkurve und mit Hilfe der kumulativen Urinausscheidung besteht eine signifikante Korrelation (25). Die Messung der kumulativen Urinexkretion nach einmaliger Gabe von Digoxin hat sich als zuverlässige Methode bestätigen lassen. Dies kommt in geringeren interindividuellen Schwankungen als bei der Messung der Serumkonzentrationen zum Ausdruck (22, 23, 24, 25, 52).

Die Digitalistherapie stellt in der Regel eine Langzeitbehandlung dar. Es wäre daher auch erstrebenswert, Untersuchungen über die enterale Absorption der Herzglykoside in Langzeitstudien durchzuführen. Dies hätte den Vorteil, daß die Patienten sich dann im steady-state befinden, wie es auch der klinischen Situation entspricht. Akutversuche sind jedoch schneller, einfacher und billiger durchzuführen und reichen im allgemeinen aus, um zuverlässige Angaben über die Bioverfügbarkeit eines Präparates machen zu können (22, 23, 25). Sind die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig zu beurteilen, müssen Langzeitversuche angeschlossen werden (39).

Zur Bestimmung der biologischen Verfügbarkeit der hier verabreichten Präparate wurde nach einmaliger Gabe von 0,5 bzw. 1 mg Digoxin die kumulative Ausscheidung in den Urin nach 24, 48, 72, 96, 120 und 144 Stunden in Prozent

der gegebenen Dosis bestimmt. Der 144-Stunden-Wert nach intravenöser Gabe diente als Bezugsgröße (= 100 %) und wurde in Beziehung zum 144-Stunden-Wert nach oraler Verabreichung der einzelnen Präparate gesetzt. Die Ergebnisse stellen jeweils die Mittelwerte nach der Berechnung der intraindividuellen biologischen Verfügbarkeit dar (n = 6 bzw. 8). Lanoxin^{R} (Kps. 75,89 %, Tbl. 74,96 %), Card-Dusodril^{R} (zu 0,125 mg Digoxin 79,16 %, zu 0,25 mg Digoxin 76,92 %) und Lanicor^{R} (79,57 %) weisen eine fast identische Bioverfügbarkeit auf, während Digoxin-Thomae^{R} mit 62,47 % statistisch signifikant unter diesen Werten liegt ($p = 0,05$). Die Card-Dusodril^{R}-Dragées enthielten einen Zusatz von je 75 mg Naftidrofuryl. Diese Zusatzsubstanz hat nach den hier gefundenen Werten keinen Einfluß auf die Bioverfügbarkeit des Digoxinanteils, die bei Änderung des Verhältnisses Digoxin/Naftidrofuryl um den Faktor 2 für Card-Dusodril^{R} zu 0,125 mg Digoxin bei 79,16 % und für Card-Dusodril^{R} zu 0,25 mg Digoxin bei 76,92 % lag. Dieser Unterschied zeigt keine statistische Signifikanz.

Bei den obengenannten Präparaten handelt es sich um Festsubstanzen, die als Wirksubstanz unverändertes Digoxin enthalten (Tabletten, Dragées, Kapseln). Die Streuungen in der biologischen Verfügbarkeit könnten durch eine unterschiedliche dissolution-rate bedingt sein. LINDENBAUM et al. weisen in ihren Studien eine gute Korrelation zwischen der in-vitro-Löslichkeit von Arzneimitteln und ihrer Bioavailability nach. Die Schwankungen der Serumglykosidspiegel nach der Verabreichung unterschiedlicher Präparate stimmen mit den Ergebnissen der in-vitro-Tests überein (35, 52, 46). Variierende Wirkstoffmengen als Ursache für die Schwankungen der Serumglykosidspiegel scheiden in den genannten Untersuchungen aus, da durch engmaschige Kontrollen aufgrund der geltenden gesetzlichen Bestimmungen praktisch konstante Wirkstoffmengen gewähr-

leistet sind (25). LINDENBAUM et al. (35), HARTER et al. (28) und MANNINEN (37) zeigen, daß die Freisetzung von Digoxin nicht nur von Präparat zu Präparat, sondern auch innerhalb der verschiedenen Chargen eines Präparates schwankt. Je niedriger die gefundene dissolution-rate, umso bedeutsamer sind die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit. LINDENBAUM beschreibt bei dem Vergleich von zwei verschiedenen Chargen desselben Präparates Schwankungen in der dissolution-rate von 39 - 89 %, die Bioavailability des langsamer zerfallenden Präparates beträgt nur 50 % desjenigen mit hoher Löslichkeitsrate.

Große interindividuelle Schwankungen in der Bioverfügbarkeit können durch schnell-lösliche Tabletten reduziert werden (39). Andererseits reagieren die Probanden auch recht unterschiedlich auf die Geschwindigkeit, mit der Digoxin im Verdauungstrakt freigesetzt wird. Nach dem Wechsel auf ein rasch lösliches Präparat läßt sich zum Teil ein Anstieg der Bioverfügbarkeit nachweisen, der in einigen Fällen das Vierfache beträgt. Andere Individuen reagieren jedoch kaum mit einer Steigerung des absorbierten Anteils (46). Eine deutliche Steigerung der Bioavailability ist häufig bei Patienten mit verminderter Absorptionskapazität nachzuweisen. Insgesamt lassen sich diese interindividuellen Schwankungen durch rasch lösliche Digoxinpräparate vermindern (39). Auffällig ist auch, daß sich Interaktionen mit motilitätssteigernden Medikamenten vorzugsweise bei oral zu verabreichenden Digoxinspezialitäten mit niedriger biologischer Verfügbarkeit finden (27).

Da die Zersetzung und Auflösung einer Festsubstanz der Absorption vorausgehen muß, ist zu erwarten, daß eine Tablette nicht schneller resorbiert wird, als eine unter gleichen Bedingungen gegebene Lösung. Diese Hypothese wird durch zahlreiche Befunde gestützt (8, 21, 22, 25,

39, 51). Aus reiner wässriger Lösung wird Digoxin zu 65 - 70 % absorbiert (22, 39). Lösungsvermittler könnten die Resorption steigern. So finden WAGNER et al. (51) eine Bioverfügbarkeit von 80 %, wenn Digoxin in einer wässrigen Lösung mit Zusatz von 5 % Dextrose verabreicht wird; JOHNSON et al. (31) berichten über eine Bioavailability von 75 - 78 % nach Gabe von alkoholischer Digoxin-Lösung. Nach den Befunden von HUFFMANN und AZARNOFF (30) lassen sich gar keine Unterschiede in der biologischen Verfügbarkeit zwischen der oralen Gabe einer Lösung und intravenös applizierten Präparaten nachweisen. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß in dieser Studie die Werte für die Digoxin-Exkretion in den Urin nach intravenöser Gabe ungewöhnlich niedrig liegen (57 % nach 10 Tagen). Bei unseren Untersuchungen mit Cedilanid^{R}-Tropflösung fanden wir lediglich eine biologische Verfügbarkeit von 28,09 %. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Befunden, die DENGLER et al. (17) mit ^{3}H-markiertem Lanatosid C und BODEM et al. (14) unter einer Langzeitbehandlung finden. Eine Erklärung könnte in der unterschiedlichen Zusammensetzung der jeweils verabreichten Lösung und in einem anderen Verhalten der Substanz während Langzeitapplikation zu suchen sein.

In Abhängigkeit von der Darreichungsform sinkt die Bioverfügbarkeit in der Reihenfolge: intravenöse Injektion oder Infusion - intramuskuläre Injektion einer wässrigen Lösung - Lösung nach oraler Gabe - Tabletten (52). Zahlreiche Untersucher bestätigen, daß Digoxin nach oraler Verabreichung sowohl in fester Form als auch in alkoholischer oder wässriger Lösung in niedrigeren Konzentrationen im Plasma oder Urin gefunden wird, als nach intravenöser Injektion (51, 39, 35). Diese Ergebnisse werden auch durch unsere Untersuchungen bestätigt (Abb. 3 - 11, S. 18 ff). WAGNER führt als mögliche Gründe für

die geringere Bioverfügbarkeit oral verabreichten Digoxins folgende mögliche Ursachen an (52):

1. Ein "first-pass-effect":

   nach oraler Verabreichung passiert das resorbierte Arzneimittel nahezu quantitativ über die Portalvene die Leber und kann dort gespeichert oder abgebaut werden. Dieser sogenannte "first-pass-effect" könnte zumindest für einen Teil der geringeren Bioavailability nach oraler Verabreichung verantwortlich sein.

2. Ein "window-effect":

   Ein Teil der verabreichten Dosis wird rasch in den höheren Darmabschnitten resorbiert, während der Rest durch die Motilität des Gastrointestinaltrakts weiterbefördert wird, ehe er zur Resorption kommt. In einer neueren Untersuchung wird jedoch nachgewiesen, daß auch in den tieferen Darmabschnitten noch eine effiziente Absorption stattfindet, so daß der window-effect kaum von Bedeutung sein kann (40).

3. Hydrolyse:

   Liegt das pH des Magens unter 3, ist bei einer längeren Verweildauer von Digoxin ein hydrolytischer Abbau möglich. Dies würde bedeuten, daß weniger Digoxin zur Absorption gelangt. Allerdings sind solche Vermutungen bisher nicht experimentell belegt (7).

4. Intestinale Metabolisierung von Digoxin:

Sie kann sowohl im Darmlumen durch Bakterien und Enzyme als auch durch den in der Darmwand befindlichen Enzymapparat erfolgen. Nach Inkubation von Lanatosid C mit Stuhl von Ratten oder Menschen läßt sich Dihydrodigoxin nachweisen, das wahrscheinlich durch bakteriellen Abbau entstanden ist (10). Eine Metabolisierung durch die Enzyme der Darmwand ist zwar für Azetyldigoxin und einige andere Arzneimittel, jedoch bisher nicht für Digoxin belegt.

5. Verteilungskoeffizient:

Als weitere Ursache für eine verminderte biologische Verfügbarkeit von Digoxin nach oraler Gabe diskutiert WAGNER einen ungünstigen Verteilungskoeffizienten für das Glykosid zwischen Darminhalt und Darmepithel. Durch die Gabe von Digoxin über Dünndarmsonden können jedoch die in Wirklichkeit vorgefundenen Verhältnisse nicht eindeutig reproduziert werden, so daß sich diese Annahme mit den bisher bekannten Methoden nicht weiter klären läßt (10).

Die Vorstellung, durch Verminderung der Polarität und damit Steigerung der Lipoidlöslichkeit die enterale Absorption verbessern zu können, führte zur Entwicklung von azetylierten bzw. methylierten Derivaten von Digoxin. Dabei ging man davon aus, daß ein Medikament, das schneller und damit vollständiger resorbiert wird, geringere biologische Schwankungen in der Absorption und damit in der Bioverfügbarkeit aufweist. Bei einem Arzneimittel, das zu 100 % resorbiert wird, ist nur mit äußerst geringfügigen interindividuellen Schwankungen zu rechnen.

Beta-Azetyldigoxin (Novodigal^{R}) ist ein Essigsäureester des Digoxins mit einer Azetylgruppe in Position 16' der endständigen Digitoxose. Die Azetylierung bewirkt in erster Linie eine deutlich schnellere, damit bessere und sicherere Resorption bei enteraler Anwendung im Tierversuch (44, 36). Die Ergebnisse konnten aber von WIRTH et al. (55) am Menschen nicht reproduziert werden. Die Hypothese ging davon aus, daß die Azetylgruppe noch in der Darmwand abgespalten wird, also lediglich als Vehikel zur Resorptionsverbesserung dienen soll. Inkubationsversuche mit menschlicher Darmwand lassen eine hochgradige Desacetylierung erkennen (8). Entsprechend wird im Dünnschichtchromatogramm des Harns nach oraler Gabe von Beta-Azetyldigoxin nur Digoxin nachgewiesen.

Alpha-Azetyldigoxin (Sandolanid^{R}) besitzt gegenüber dem Digoxin eine Azetylgruppe in Stellung 15' der endständigen Digitoxose. Es wird durch enzymatische Abspaltung von Glucose aus Lanatosid C gewonnen. Bei enteraler Zufuhr entspricht die Absorption der des Digoxins (36). Die Azetylgruppe wird nach oraler Gabe nicht völlig abgespalten, so daß im Harn Reste der Ausgangssubstanz nachweisbar sind. In der Studie von BODEM et al. (8) werden im 24-Stunden-Urin nach intravenöser Gabe von Alpha-Azetyldigoxin etwa zu gleichen Anteilen unverändertes oder beta-isomerisiertes Glykosid und Digoxin gefunden, nach 96 Stunden ist ein deutlicher Anstieg des relativen Digoxingehaltes zu verzeichnen. Nach oraler Gabe werden im Vergleich dazu sogar 64,6 bzw. 68 % Digoxin nachgewiesen. In-vitro-Versuche zeigen, daß Darmmukosa, Leber und Niere das Glykosid desazetylieren. Die vorliegende Untersuchung ergab, daß nach oraler Verabreichung Novodigal^{R} mit 80,98 % und Sandolanid^{R} mit 73,54 % in hohem Maße biologisch verfügbar sind.

Nach den Definitionen der WHO hat man bei den substituierten Digoxinderivaten den Begriff der "Bioäquivalenz" sogenannter "pharmaceutical alternatives" zu gebrauchen, der in seiner klinischen Wertigkeit durchaus dem gewohnteren Begriff der Bioavailability entspricht. Die gleiche Einschränkung gilt auch für Lanatosid C; es erscheint in diesem Zusammenhang jedoch erlaubt, verkürzt von der biologischen Verfügbarkeit zu sprechen, da sowohl das unveränderte Glykosid als auch die daraus entstehenden Metabolite Digoxin und Alpha-Azetyldigoxin kardioaktiv etwa gleich wirksam sind wie die Muttersubstanz.

In einer vergleichenden Studie mit Lanatosid C muß berücksichtigt werden, daß das Molekulargewicht dieses Glykosids (985,1) größer ist als das von Digoxin (780,9). Die in dieser Studie nach oraler Verabreichung von Lanatosid C im Urin gefundenen Konzentrationen an Digoxin wurden daher mit dem molaren Umrechnungsfaktor von 1,262 multipliziert. Lanatosid C wurde in Form von Tabletten, Dragées und Tropflösung verabreicht. Die kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin betrug hierbei nach 24 Stunden 9,50 $\pm$ 1,75 %, 3,75 $\pm$ 0,69 % bzw. 7,38 $\pm$ 1,10 % der gegebenen Dosis, nach 144 Stunden 24,22 $\pm$ 4,81, 16,22 $\pm$ 3,48 und 15,38 $\pm$ 2,55 %. Aus den 144-Stunden-Werten errechneten wir eine Bioverfügbarkeit für die Lanatosid-C-Tabletten von 45,36 %, für die Cedilanid^{R}-Dragées von 29,29 % und für die Cedilanid^{R}-Tropfen von 28,09 %.

Diese Werte liegen deutlich unter jenen, die von DENGLER et al. (17) mit radioaktiv markiertem Lanatosid C angegeben werden. Bei einem Vergleich beider Untersuchungen muß jedoch beachtet werden, daß in jener Studie die Absorptionsquote aus der in den Harn ausgeschiedenen Radioaktivität in einem interindividuellen Vergleich ermittelt wird und die mögliche metabolische Umwandlung in dihydrierte Metaboliten außer Betracht bleibt. Inzwischen

haben BODEM et al. (14) unter den Bedingungen einer oralen Langzeittherapie für Lanatosid C Blutspiegel ermittelt, die etwa 2/3 jener Dosen entsprechen, die unter einer gleichdosierten Digoxinbehandlung erzielt wurden.

In der vorliegenden Studie fällt auf, daß die kumulative Ausscheidung von Digoxin nach oraler Gabe der drei Lanatosid-C-Präparate bei zwei Probanden sehr gering war. Eine Erklärung für dieses Ergebnis erbrachte eine ergänzende Untersuchung von BODEM et al. (15). Dabei wurde gezeigt, daß der Anteil des kardioinaktiven Metaboliten Dihydrodigoxin bei diesen beiden Versuchspersonen ungewöhnlich hoch war. Dieser Metabolit wird durch den Radioimmunoassay zum Nachweis von Digoxin nicht miterfaßt. Daher stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage der Repräsentativität des gewählten Probandenkollektivs. Alle Versuchspersonen nehmen von Zeit zu Zeit an pharmakokinetischen Untersuchungen teil. Dadurch könnten eine Enzyminduktion oder eine veränderte Darmflora entstanden sein. Mögliche nicht bemerkte Darminfektionen würden ebenfalls eine Erklärung liefern.

Abbildung 15 (S. 43) zeigt zusammenfassend die biologische Verfügbarkeit der einzelnen oral verabreichten Präparate. Es ist ersichtlich, daß Novodigal^{R} (80,98 %), Lanicor^{R} (79,57 %), Card-Dusodril^{R} zu 0,25 mg Digoxin (79,16 %), Card-Dusodril^{R} zu 0,125 mg Digoxin (76,92 %), Lanoxin^{R}-Tabletten (74,96 %), Lanoxin^{R}-Kapseln (75,89 %) und Sandolanid^{R} (73,55 %) gut absorbiert werden und damit in der klinischen Anwendung nahezu gleichwertig einzusetzen sind. Eine signifikant niedrigere biologische Verfügbarkeit weist Digoxin-Thomae^{R} mit 62,47 % auf. Für dieses Präparat errechneten sich jedoch auffallend geringe Standardabweichungen; eine zuverlässige Wertung dieses Ergebnisses läßt sich jedoch nicht vornehmen, da

Abb. 15: Biologische Verfügbarkeit der oral verabreichten Glykoside

Handelspräparat	Arzneiform	biologische Verfügbarkeit in Prozent ($\bar{x}$)	SEM
Lanicor^{R}	Tabletten	79,57	5,05
Sandolanid^{R}	Tabletten	73,55	6,73
Novodigal^{R}	Tabletten	80,98	6,73
Lanatosid-C	Tabletten	45,36	9,90
Lanoxin^{R}	Tabletten	74,96	4,92
Lanoxin^{R}	Kapseln	75,89	4,55
Digoxin-Thomae^{R}	Dragées	62,47	2,64
Card-Dusodril^{R}	Dragées^{1}	79,16	5,12
Card-Dusodril^{R}	Dragées^{2}	76,92	7,90
Cedilanid^{R}	Dragées	29,29	5,82
Cedilanid^{R}	Tropflösung	28,09	4,55

1) Dragées zu 0,125 mg Digoxin

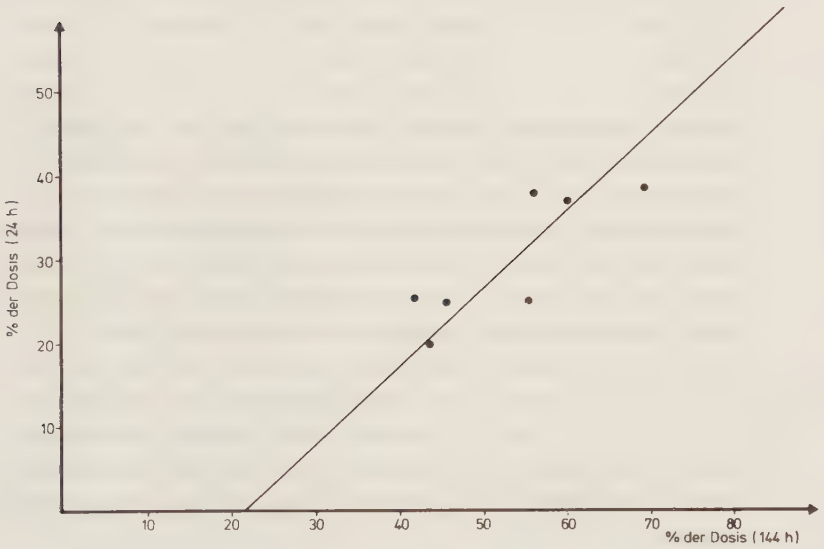
2) Dragées zu 0,25 mg Digoxin

hierzu die Anzahl an Probanden zu gering war (n = 6). Ungewöhnlich niedrig ist die Absorption von Lanatosid-C-Tabletten (45,35 %), Cedilanid^{R}-Dragées (29,29 %) und Cedilanid^{R}-Tropfen (28,09 %). Daraus ergibt sich, daß bei einer Therapie mit Lanatosid C wegen der niedrigen biologischen Verfügbarkeit höhere Dosen verabreicht werden müssen, als von den anderen erwähnten Präparaten, um den gleichen Digoxinspiegel zu erreichen.

Eine gute Korrelation zwischen der 24-Stunden- und der 144-Stunden-Exkretion von Digoxin in den Urin wird von GREENBLATT et al. (22, 24) nachgewiesen (r = 0,94 bzw. 0,97). Da die kumulative Urinausscheidung von Digoxin in den Urin in 6 Tagen eine zuverlässige und gut reproduzierbare Methode zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit ist, kann wegen der signifikanten Korrelation eine Sammelperiode von 24 Stunden als ausreichend angesehen werden. Dies hat den Vorteil, daß Fehlerquellen, wie z. B. unzuverlässiges Sammeln über 6 Tage, ausgeschlossen werden können und daß dieses Vorgehen für den Patienten weniger aufwendig ist. Abbildung 16 (S. 45) zeigt das Ausscheidungsverhältnis an Digoxin an einem und an sechs Tagen. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,86, so daß die Ergebnisse von GREENBLATT et al. (22, 24) durchaus bestätigt wurden.

Zahlreiche Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Digoxin wurden in neuerer Zeit veröffentlicht. So beobachten MANNINEN et al. (37) bei 19 Patienten unter einer Dauertherapie mit Digoxin nach dem Wechsel auf ein anderes Präparat in gleicher Dosierung einen Anstieg der mittleren Serumkonzentrationen um 48 %, drei Patienten weisen die Zeichen einer klinisch manifesten Intoxikation auf. LINDENBAUM et al. (34) beschreiben Unterschiede in der Absorptionsrate von Digoxintabletten verschiedener

Abb. 16: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Applikation von 1 mg Lanicor^{R} (Proband 114 wurde bei der Berechnung der Korrelation nicht berücksichtigt, da der Morgenurin der ersten Sammelperiode (bis 24 Std.) der zweiten Urinportion (24 - 48 Std.) zugegeben wurde)



Hersteller und verschiedener Chargen desselben Präparates. SHAW et al. (45) finden beachtliche Unterschiede der maximalen Plasmakonzentrationen nach oraler Verabreichung von Tabletten und Kapseln. Wegen des geringen Spielraums zwischen Vollwirkdosis und toxischer Dosis kann ein Unterschied von z. B. 50 % in der Bioverfügbarkeit verschiedener Präparate einen ursprünglich opti-

mal digitalisierten Patienten in den Zustand der Intoxikation oder der kardialen Redekompensation bringen (39). SHAW berichtet über eine zweifache Neuformulierung von Lanoxin^{R}-Tabletten in Großbritannien in den Jahren 1969 und 1972 (45). Die nach 1972 und vor 1969 hergestellten Tabletten werden optimal resorbiert, während das in der Zwischenzeit angebotene Präparat nur 60 % dieses Optimums erreichte. Es resultierten niedrige Plasmaspiegel und klinische Zeichen einer Unterdigitalisierung bei mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle.

Die alarmierenden Befunde insbesondere aus den angelsächsischen Ländern über das Problem der biologischen Verfügbarkeit in der Digitalistherapie führten zur Aufnahme eines Zusatzes mit einem standardisierten Zerfallstest als Maß für die Bioverfügbarkeit in das amerikanische Arzneibuch USP (United States Pharmakopeia). Danach wird gefordert, daß innerhalb einer Stunde 55 - 95 % Digoxin aus einer Tablette freigesetzt werden müssen. Für den Wirkstoffgehalt wird eine Streuung im Bereich von 85 - 115 % für 28 von 30 untersuchten Tabletten toleriert. Ähnliche Vorschriften wurden von den Gesundheitsbehörden der Niederlande, Finnlands und Großbritanniens erlassen.

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es bisher keine gesetzlichen Regelungen, die die Wirkstoff-Freisetzung aus Digoxin-Präparaten vorschreiben. Allerdings demonstriert die hier vorgelegte Studie, daß sich für die untersuchten, in Deutschland auf dem Markt befindlichen Digoxinpräparate - abgesehen von den Lanatosid-C-Spezialitäten - keine Hinweise für eine nicht ausreichende Bioverfügbarkeit ergeben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand der vorliegenden Studie war die Untersuchung der biologischen Verfügbarkeit von Digoxin und digoxinverwandten Substanzen der verschiedenen in Deutschland auf dem Markt oder in der klinischen Testung befindlichen Präparate verschiedener Arzneimittelfirmen.

Von 18 gesunden freiwilligen Probanden im Alter von 20 bis 36 Jahren erhielten jeweils 6 bzw. 8 nach randomisierter Zuordnung im cross over 0,5 mg Digoxin (Lanoxin^{R}-Tbl., Digoxin-Thomae^{R}-Drg., Card-Dusodril^{R} zu 0,125 mg Digoxin, Cedilanid^{R}-Drg., Lanatosid-C-Tbl. und Cedilanid^{R}-Tropflösung) bzw. 1 mg Digoxin (Lanicor^{R}-Tbl., Sandolanid^{R}-Tbl., Novodigal^{R}-Tbl., Lanoxin^{R}-Kps. und Card-Dusodril^{R} zu 0,25 mg Digoxin). Anschließend wurden die Konzentrationen an Digoxin in 24-Stunden-Urinportionen über 6 Tage radioimmunologisch bestimmt.

Aus dem gleichen Probandenkollektiv erhielten 8 Versuchspersonen oral Digipersantin^{R}-Dragées zu jeweils 1 mg Digoxin von dem bisher auf dem Markt befindlichen und einem in der Testung stehenden Präparat. Zusätzlich zu den Urinanalysen wurden Blutproben 0 bis 72 Stunden nach Einnahme des jeweiligen Präparates auf ihre Digoxinkonzentrationen untersucht.

Lanoxin^{R} (Kps. 75,89 %, Tbl. 74,96 %), Card-Dusodril^{R} (zu 0,125 mg Digoxin 79,16 %, zu 0,25 mg 76,92 %) und Lanicor^{R} (79,57 %) weisen eine fast identische Bioverfügbarkeit auf, während Digoxin-Thomae^{R} mit 62,47 % statistisch signifikant unter diesen Werten liegt ($p = 0,05$). Nach Gabe dieses Präparates zeigen sich jedoch auffallend niedrige interindividuelle Schwankungen (SEM = 2,64).

Im Vergleich zu den obengenannten reinen Digoxinpräparaten wurden zwei Medikamente untersucht, die acetyliertes Digo-

xin enthalten. Nach oraler Verabreichung sind anhand der vorliegenden Ergebnisse Novodigal^{R} (Beta-Acetyldigoxin) mit 80,98 % und Sandolanid^{R} (Alpha-Acetyldigoxin) mit 73,54 % in hohem Maße biologisch verfügbar.

Niedrig ist dagegen die Bioavailability der Lanatosid-C-Spezialitäten. Die Tabletten sind zu 45,36 %, die Dragées zu 29,29 % und die Tropfen zu 28,09 % bioverfügbar.

Der Vergleich der beiden Digipersantin^{R}-Präparate ergibt keine wesentlichen Unterschiede der jeweiligen kumulativen Ausscheidung von Digoxin in den Urin, die maximalen Glykosidplasmaspiegel liegen jedoch nach Gabe des neu dragierten Präparates höher (6,74 ng/ml) und werden schneller erreicht (0,69 Std.) als nach Verabreichung des zu dieser Zeit im Handel befindlichen Digipersantin^{R} (5,54 ng/ml nach 1,03 Std.)

Wesentliche Unterschiede der Bioverfügbarkeit lassen sich für die zur Zeit in Deutschland auf dem Markt befindlichen Digoxinpräparate nicht nachweisen. Dies gilt nicht für die Lanatosid-C-Spezialitäten. Digoxin-Thomae^{R} wies zwar eine niedrige Bioavailability auf, wurde aber nicht in den Handel gebracht.

V. T A B E L L E N

Tabelle 1: Geschlecht (m = männlich, w = weiblich), Alter, Gewicht und Größe der Probanden

Proband	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
101 (Br)	m	28	71	177
102 (Do)	w	23	56	169
103 (Ei)	m	35	80	183
104 (Ge)	m	31	65	179
105 (Ha)	m	33	64	172
106 (Kü)	m	24	65	178
107 (Je)	m	24	86	182
108 (La)	m	24	72	170
109 (Li)	w	20	58	170
110 (Mo)	m	26	67	174
111 (Mo)	w	22	65	172
112 (Op)	w	25	55	164
113 (Sa)	m	30	80	187
114 (Sc)	m	33	78	178
115 (Sh)	w	30	45	156
116 (Sh)	m	27	83	178
117 (So)	w	33	68	170
118 (Sp)	w	36	58	168

Tabelle 2: Dosierung und Glykosidgehalt der oral verabreichten Präparate

oral verabreichte Glykosidmenge	Handelspräparat	Arzneiform	Glykosidgehalt pro Einheit (Tbl., Drg., Tr.)	verabreichte Menge
1,0 mg	Lanicor®	Tabletten	0,25 mg	4 Tbl.
1,0 mg	Sandolanid®	Tabletten	0,20 mg	5 Tbl.
1,0 mg	Novodigal®	Tabletten	0,20 mg	5 Tbl.
1,0 mg	Lanoxin®	Kapseln	0,20 mg	5 Kps.
1,0 mg	Card-Dusodril®	Dragées	0,25 mg	4 Drg.
0,5 mg	Lanoxin®	Tabletten	0,25 mg	2 Tbl.
0,5 mg	Digoxin-Thomae®	Dragées	0,125 mg	4 Drg.
0,5 mg	Card-Dusodril®	Dragées	0,125 mg	4 Drg.
0,5 mg	Cedilanid®	Dragées	0,25 mg	2 Drg.
0,5 mg	Lanatosid C	Tabletten	0,25 mg	2 Tbl.
0,5 mg	Cedilanid®	Tropflösung	1 mg/30 Tr.	15 Tr.

Tabelle 3: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 1 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	118	117	109	106	105	107		
24 h	26,6	42,9	34,0	34,1	26,0	19,2	30,47	3,38
48 h	35,3	54,9	39,1	41,5	40,2	25,9	39,48	3,85
72 h	41,0	62,8	42,5	46,5	46,7	35,6	45,85	3,78
96 h	43,1	66,8	44,6	51,4	53,2	38,8	49,65	4,07
120 h	45,6	69,9	45,8	54,0	55,6	40,9	51,97	4,24
144 h	47,2	71,3	47,0	56,4	56,4	42,1	53,40	4,26

Tabelle 4: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von 1 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach p.o.-Gabe	P r o b a n d e n						$\bar{x}$	SEM
	118	117	109	106	105	107		
24 h	20,3	24,5	23,9	17,7	28,9	21,2	22,75	1,59
48 h	32,7	33,0	28,5	23,7	39,5	26,9	30,72	2,27
72 h	36,6	39,0	30,8	30,6	45,0	30,9	35,48	2,39
96 h	40,2	41,8	34,7	32,6	48,2	33,5	38,50	2,46
120 h	41,0	44,0	36,6	35,4	50,7	34,1	40,30	2,57
144 h	42,9	45,3	37,9	37,0	52,0	35,6	41,78	2,54

Tabelle 5: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Verabreichung von 1 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	P r o b a n d e n						$\bar{x}$	SEM
	117	118	109	105	107	114		
24 h	44,2	26,6	39,6	20,2	19,2	28,7	29,75	4,16
48 h	55,2	35,3	50,1	33,3	25,9	54,9	42,45	5,11
72 h	63,6	41,0	55,6	39,7	35,6	69,9	50,87	5,76
96 h	67,9	43,1	59,4	45,5	38,8	69,9	53,95	5,38
120 h	71,1	45,4	61,1	47,3	40,9	73,7	56,58	5,72
144 h	72,4	47,2	62,3	47,7	42,1	77,2	58,15	5,97

Tabelle 6: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Verabreichung von 1 mg Sandolanid^{R} (Alpha-Azetyldigoxin) in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach p.o.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	117	118	109	105	107	114		
24 h	24,3	23,1	19,3	11,3	20,7	15,0	18,95	2,03
48 h	34,2	31,1	31,0	17,6	30,7	25,1	28,28	2,45
72 h	40,4	35,9	37,6	22,6	36,0	31,7	34,03	2,56
96 h	44,2	39,2	41,4	26,4	38,1	36,4	37,62	2,50
120 h	46,3	42,0	42,5	28,7	39,9	39,8	39,87	2,43
144 h	47,1	43,6	45,0	29,5	39,9	42,5	41,27	2,55

Tabelle 7: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Verabreichung von 1 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	118	117	109	106	105	107		
24 h	26,6	42,9	34,0	34,1	26,0	18,6	30,36	3,44
48 h	35,3	54,9	39,1	41,5	40,2	26,5	39,58	3,77
72 h	41,0	62,8	42,5	46,5	46,7	36,2	45,95	3,72
96 h	41,1	66,8	44,6	51,4	53,2	40,2	49,55	4,07
120 h	45,6	69,9	45,8	54,0	55,6	44,1	52,50	3,99
144 h	47,2	71,3	47,0	56,4	56,4	47,2	54,25	3,88

Tabelle 8: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Verabreichung von 1 mg Novodigal^{R} (Beta-Azetyl-digoxin) in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach p.o.-Gabe	P r o b a n d e n						$\bar{x}$	SEM
	118	117	109	106	105	107		
24 h	20,1	19,9	24,3	17,6	17,6	15,8	19,22	1,21
48 h	31,7	24,6	34,7	27,9	27,6	28,1	29,10	1,45
72 h	37,9	30,4	41,2	33,6	33,2	33,7	35,00	1,58
96 h	41,1	34,6	43,8	38,2	37,8	40,6	39,35	1,30
120 h	42,8	37,3	44,7	39,7	40,5	41,9	41,15	1,05
144 h	44,4	38,6	46,0	41,2	42,9	42,8	42,65	1,05

Tabelle 9: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	P r o b a n d e n						$\bar{x}$	SEM
	109	117	118	108	107	106		
24 h	37,7	33,5	26,6	17,3	20,4	37,4	28,82	3,57
48 h	46,6	45,8	35,0	22,7	27,7	45,9	37,29	4,25
72 h	52,0	55,5	41,1	26,1	36,6	52,3	43,93	4,65
96 h	56,2	60,3	42,9	28,2	40,0	57,0	47,45	5,09
120 h	57,9	64,2	45,1	30,2	42,6	59,8	49,97	5,26
144 h	59,2	67,8	46,2	31,2	44,3	60,2	51,50	5,45

Tabelle 10: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von 0,5 mg Lanoxin^{R}-Tabletten in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach p.o.-Gabe	P r o b a n d e n						$\bar{x}$	SEM
	109	117	118	108	107	106		
24 h	22,1	24,5	22,5	11,9	13,3	13,3	18,00	2,29
48 h	30,5	35,2	32,1	16,9	14,7	14,6	23,98	3,92
72 h	37,4	42,2	38,2	20,2	20,3	20,4	29,78	4,29
96 h	41,8	46,9	40,6	21,7	27,5	27,3	34,30	4,12
120 h	44,3	50,0	42,1	22,7	30,0	30,5	36,60	4,25
144 h	45,6	51,2	43,0	23,1	33,2	33,2	38,22	4,18

Tabelle 11: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 1 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	106	117	114	109	108	118		
24 h	37,8	41,8	28,3	42,7	18,1	23,3	32,00	4,19
48 h	47,1	56,3	44,9	52,1	24,3	33,2	42,93	4,92
72 h	53,3	67,1	53,3	58,6	28,3	40,6	50,20	5,62
96 h	58,2	72,4	59,2	62,8	30,9	44,2	54,62	6,02
120 h	61,5	76,5	65,6	64,8	33,2	46,8	58,07	6,32
144 h	63,1	78,5	69,4	66,4	34,0	48,5	59,98	6,56

Tabelle 12: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von 1 mg Lanoxin^{R}-Kapseln in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach p.o.-Gabe	P r o b a n d e n						$\bar{x}$	SEM
	106	117	114	109	108	118		
24 h	21,1	24,0	22,4	19,3	-	14,2	16,83	3,64
48 h	27,4	34,4	33,4	36,6	9,3	23,5	27,43	4,13
72 h	32,9	41,2	42,0	44,5	16,3	34,3	35,20	4,21
96 h	36,4	45,5	47,7	48,3	20,5	37,9	39,38	4,30
120 h	38,2	48,3	51,2	50,8	25,8	40,5	42,47	4,00
144 h	39,4	49,3	53,8	53,7	27,6	43,9	44,62	4,11

Tabelle 13: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	108	118	109	107	106	117		
24 h	18,9	22,1	36,8	20,7	36,3	40,9	29,28	3,97
48 h	24,2	31,3	46,2	28,5	43,1	54,9	38,03	4,85
72 h	27,8	38,5	52,4	37,4	48,5	65,4	45,00	5,41
96 h	30,3	41,4	56,6	41,0	52,8	70,2	48,72	5,75
120 h	32,7	44,0	58,4	43,9	56,4	74,1	51,58	5,92
144 h	33,6	45,2	59,4	45,5	56,4	75,4	52,58	5,91

Tabelle 14: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Verabreichung von 0,5 mg Digoxin-Thomae^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach p.o.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	108	118	109	107	106	117		
24 h	10,2	16,2	16,9	8,2	16,2	15,2	13,82	1,50
48 h	15,5	23,7	25,2	13,0	21,5	24,8	20,62	2,11
72 h	18,6	26,2	31,9	25,7	26,0	32,0	26,73	2,02
96 h	20,4	28,6	35,9	27,3	28,9	35,4	29,42	2,34
120 h	22,0	30,2	38,2	27,3	31,0	36,9	30,93	2,46
144 h	23,0	31,0	38,9	28,3	32,7	39,3	32,20	2,56

Tabelle 15: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Verabreichung von 0,5 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	106	108	105	118	117	109		
24 h	40,2	32,6	29,3	22,2	31,5	40,9	32,78	2,87
48 h	50,2	44,1	44,0	33,5	42,2	47,8	43,63	2,35
72 h	56,8	51,0	50,8	37,7	50,3	50,2	49,47	2,57
96 h	61,6	57,2	57,0	38,7	54,0	50,3	53,13	3,27
120 h	64,5	60,2	59,5	40,7	57,3	51,4	55,60	3,46
144 h	66,9	60,5	61,7	41,8	59,0	51,4	56,88	3,65

Tabelle 16: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von 0,5 mg Card-Dusodril^{R} zu 0,125 mg Digoxin in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach p.o.-Gabe	P r o b a n d e n						$\bar{x}$	SEM
	106	108	105	118	117	109		
24 h	20,3	24,0	20,4	19,0	16,5	26,5	21,12	1,46
48 h	29,8	34,1	33,5	29,3	26,5	36,2	31,57	1,48
72 h	36,4	39,0	41,0	33,2	32,6	44,7	37,82	1,91
96 h	41,6	42,8	44,9	35,5	36,4	48,6	41,63	2,05
120 h	44,3	43,9	48,3	37,0	37,9	49,8	43,53	2,14
144 h	45,2	44,1	50,1	37,5	39,1	50,04	44,34	2,17

Tabelle 17: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 1 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	P r o b a n d e n								$\bar{x}$	SEM
	115	104	113	109	103	116	111	117		
24 h	46,8	16,5	40,1	33,5	31,9	34,9	36,9	31,3	33,98	3,07
48 h	59,0	25,9	43,5	48,2	47,1	43,7	51,2	41,2	44,97	3,36
72 h	68,4	30,6	50,1	53,9	55,2	49,5	59,4	47,3	51,80	3,84
96 h	72,7	34,3	56,1	56,1	59,7	54,4	62,3	52,8	56,05	3,81
120 h	75,3	36,6	60,0	59,3	64,1	57,2	65,2	55,4	59,13	3,89
144 h	76,9	38,5	61,8	61,5	67,9	60,0	67,2	58,0	61,47	3,90

Tabelle 18: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von 1 mg Card-Dusodril^{R} zu 0,25 mg Digoxin in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach p.o.-Gabe	Probanden								$\bar{x}$	SEM
	115	104[1]	113	109	103	116	111	117		
24 h	18,7	18,8	24,6	14,5	27,5	13,9	30,9	27,4	22,04	2,27
48 h	26,4	26,4	36,0	18,5	37,7	22,1	45,7	37,7	31,31	3,30
72 h	33,4	32,1	42,9	21,5	45,0	24,9	49,8	44,7	36,79	3,65
96 h	36,4	35,6	48,4	23,8	52,0	29,1	53,7	48,6	40,95	3,97
120 h	39,3	38,2	51,8	25,9	57,4	32,0	55,8	51,9	44,04	4,16
144 h	41,2	40,6	53,8	26,9	60,6	33,9	57,7	54,5	46,15	4,32

[1] Proband 104 schied nach oraler Dosierung eine größere Menge an Digoxin aus, als nach intravenöser Applikation und wurde deshalb bei der statistischen Auswertung nicht be-

Tabelle 19: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach intravenöser Gabe von 0,5 mg Lanicor^{R} in Prozent der gegebenen Dosis

Zeit nach i.v.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	108	106	107	118	117	109		
24 h	19,3	44,0	19,6	25,9	37,5	42,3	31,44	4,59
48 h	25,5	52,4	28,5	37,4	53,0	53,8	41,76	5,30
72 h	29,4	57,8	39,0	45,7	62,9	59,1	48,98	5,37
96 h	32,0	61,9	42,6	49,9	68,6	62,4	52,90	5,69
120 h	34,0	64,3	45,5	52,7	72,9	63,9	55,55	5,83
144 h	35,2	64,3	47,5	54,4	75,1	65,1	56,93	5,83

Tabelle 20: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von 0,5 mg Lanatosid-C-Tabletten in Prozent der gegebenen Dosis (molarer Umrechnungsfaktor 1,262)

Zeit nach p.o.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	108	106	107	118	117	109		
24 h	10,4	2,7	7,0	13,0	9,3	14,6	9,50	1,75
48 h	17,5	3,4	10,8	21,4	18,5	25,5	16,18	3,23
72 h	21,6	3,9	14,1	25,6	23,0	30,6	19,80	3,87
96 h	24,0	4,0	16,2	28,1	26,3	31,9	21,75	4,14
120 h	26,0	4,0	17,1	31,3	27,8	35,4	23,60	4,65
144 h	27,0	4,0	17,2	32,2	28,7	36,2	24,22	4,81

Tabelle 21: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von 0,5 mg Cedilanid^{R}-Dragées in Prozent der gegebenen Dosis (molarer Umrechnungsfaktor: 1,262)

Zeit nach p.o.-Gabe	P r o b a n d e n						$\bar{x}$	SEM
	108	106	107	118	117	109		
24 h	4,1	1,4	2,7	6,4	4,3	3,6	3,75	0,69
48 h	9,5	2,9	5,9	13,0	13,5	12,5	9,55	1,77
72 h	12,8	3,3	7,4	17,3	18,1	18,1	12,83	2,55
96 h	12,9	3,4	8,3	18,2	21,4	20,0	14,03	2,91
120 h	14,7	3,5	8,9	20,4	22,9	22,9	15,55	3,27
144 h	14,9	3,7	8,9	21,9	24,0	23,9	16,22	3,48

Tabelle 22: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von 0,5 mg Cedilanid^{R}-Tropfen in Prozent der gegebenen Dosis (molarer Umrechnungsfaktor: 1,262)

Zeit nach p.o.-Gabe	Probanden						$\bar{x}$	SEM
	108	106	107	118	117	109		
24 h	6,3	2,9	8,3	9,3	6,9	10,6	7,38	1,10
48 h	8,3	4,0	10,6	14,3	11,8	12,7	10,28	1,50
72 h	9,7	4,8	13,6	19,1	15,3	16,8	13,22	2,12
96 h	10,6	5,1	14,7	21,7	16,5	19,3	14,65	2,47
120 h	11,6	5,1	15,0	22,2	17,6	19,8	15,22	2,52
144 h	11,6	5,2	15,0	22,2	18,1	20,2	15,38	2,55

Tabelle 23: Blutspiegel nach Verabreichung von Digipersantin^{R}-"alt" in ng/ml (≙ 1 mg Digoxin)

Zeit (Std.)	Probanden								$\bar{x}$	SEM
	117	102	118	109	103	112	101	110		
0	0	0	0	0,01	0,03	0	0	0,33	0,05	0,04
0,5	0,14	0,50	5,90	2,90	0,33	0,81	0,32	0,33	1,40	0,72
0,75	2,43	3,45	8,30	9,20	3,30	3,15	1,23	3,50	4,32	1,01
1	5,00	6,00	6,70	6,90	4,50	2,50	1,60	5,00	4,78	0,67
2	4,00	4,00	3,60	4,40	3,95	2,40	3,20	3,90	3,68	0,22
4	1,45	2,55	1,52	1,60	1,70	1,42	1,28	1,80	1,67	0,14
6	1,15	1,43	1,32	1,17	1,40	1,05	1,15	1,15	1,23	0,05
8	0,63	1,47	1,13	1,02	1,10	0,94	0,89	1,35	1,07	0,09
24	0,57	0,90	0,89	0,96	0,94	0,89	0,81	1,10	0,88	0,05
30	0,52	0,68	0,63	0,75	0,95	0,57	0,53	0,72	0,67	0,05
48	0,17	0,74	0,81	0,58	0,59	0,59	0,13	0,74	0,54	0,09
56	0,24	0,37	0,50	0,56	0,69	0,24	0,83	0,72	0,52	0,08
72	----	----	0,33	0,54	0,62	0,42	0,05	0,62	0,37	0,10

Tabelle 24: Blutspiegel nach Verabreichung von Digipersantin^{R}-"neu" in ng/ml (≙ 1 mg Digoxin)

Zeit (Std.)	Probanden								$\bar{x}$	SEM
	117	102	118	109	103	112	101	110		
0	0	0	0	0	0	0	0,12	0	0,02	0,01
0,5	9,40	6,40	7,30	6,80	1,70	6,20	3,70	7,60	6,14	0,85
0,75	7,20	6,80	7,70	8,00	3,40	5,90	4,50	7,00	6,31	0,57
1	6,80	5,30	8,00	5,60	3,40	5,30	3,50	6,60	5,56	0,56
2	3,55	3,90	4,65	4,50	2,30	4,10	2,70	3,00	3,59	0,30
4	1,45	3,50	2,15	1,70	2,35	2,30	1,16	0,98	1,95	0,29
6	1,05	2,90	1,50	1,15	1,55	1,90	0,55	0,86	1,43	0,26
8	1,00	2,20	1,90	1,15	1,25	1,85	0,56	0,65	1,32	0,21
24	0,74	1,15	1,03	0,75	1,15	0,88	0,64	0,65	0,87	0,07
30	0,45	0,74	0,88	0,72	1,15	0,94	0,46	0,52	0,73	0,09
48	0,50	0,50	0,66	0,59	0,74	0,54	0,40	0,38	0,54	0,04
56	0,19	0,08	0,39	0,52	0,45	0,83	0,26	0,08	0,35	0,09
72	0,07	0,09	0	0,26	0,66	0,67	0,38	0,31	0,31	0,09

Tabelle 25: Maximale Blutspiegel und Zeit bis zum Erreichen derselben nach oraler Gabe von Digipersantin^{R}-"alt" und -"neu" (≙1 mg Digoxin)

Proband	Digipersantin^{R}-"alt"		Digipersantin^{R}-"neu"	
	ng/ml	Std.	ng/ml	Std.
117	5,0	1	9,4	0,5
102	6,0	1	6,8	0,75
118	8,3	0,75	8,0	1
109	9,2	0,75	8,0	0,75
103	4,5	1	3,4	0,75
114	3,15	0,75	6,2	0,5
101	3,2	2	4,5	0,75
110	5,0	1	7,6	0,5
$\bar{x}$	5,54	1,03	6,74	0,69
SEM	0,78	0,15	0,70	0,06

Tabelle 26: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von Digipersantin^{R}-"alt" in Prozent der gegebenen Dosis (≙ 1 mg Digoxin)

Zeit nach p.o.-Gabe	Probanden								$\bar{x}$	SEM
	117	102	118	109	103	112	101	110		
24 h	24,3	20,0	12,8	21,5	23,3	23,1	15,4	18,7	19,89	1,44
48 h	36,0	30,3	21,3	37,6	31,6	34,7	28,6	28,0	31,01	1,85
72 h	41,3	37,9	26,4	43,7	38,0	42,2	33,2	33,4	37,01	2,04
96 h	45,3	42,3	33,0	44,7	42,0	46,9	35,7	35,2	40,64	1,86
120 h	46,6	45,5	36,1	47,7	44,3	50,7	37,6	36,9	43,18	1,96
144 h	46,6	46,3	37,1	48,2	45,0	51,7	38,4	37,0	43,79	1,97

Tabelle 27: Kumulative Ausscheidung von Digoxin in den Urin nach oraler Gabe von Digipersantin^{R}-"neu" in Prozent der gegebenen Dosis (≙ 1 mg Digoxin)

Zeit nach p.o.-Gabe	Probanden								$\bar{x}$	SEM
	117	102	118	109	103	112	101	110		
24 h	34,5	22,7	19,6	26,6	21,8	18,7	23,0	22,4	23,66	1,76
48 h	48,8	39,5	27,4	39,4	29,2	29,0	33,6	30,1	34,63	2,61
72 h	56,4	44,7	38,6	44,3	33,4	35,4	40,4	33,0	40,78	2,74
96 h	63,1	46,0	39,1	46,0	36,9	40,7	42,7	36,7	43,90	3,03
120 h	67,4	50,3	40,9	46,7	38,6	43,7	47,3	38,3	46,65	3,33
144 h	67,4	52,1	41,3	46,7	38,6	46,1	49,0	38,8	47,50	3,31

Tabelle 28: Fläche unter der Blutspiegelkurve nach oraler Gabe von Digipersantin^{R}-"alt" und -"neu" in ng x h (≙ 1 mg Digoxin)

Proband	Blutspiegelfläche bis 8 h (ng x h)		Blutspiegelfläche bis 24 h (ng x h)	
	Digipersantin^{R} "alt"	Digipersantin^{R} "neu"	Digipersantin^{R} "alt"	Digipersantin^{R} "neu"
117	15,6	20,9	25,2	34,8
102	20,2	28,3	39,2	55,1
116	20,7	25,8	36,8	49,3
109	20,9	21,7	36,7	36,9
103	17,0	16,1	33,3	35,1
112	12,1	23,5	26,8	45,4
101	12,0	12,7	25,6	22,3
110	17,2	17,6	36,8	28,0
$\bar{x}$	17,0	20,8	32,6	38,3
SEM	1,3	1,8	2,1	3,9

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1) ARIENS, E. J.:
Drug levels in the target tissue and effect.
Clin. Pharmacol. Ther. 16 (1974) 155 - 175.

2) BATTERMANN, R. C., A. C. DE GRAFF:
Comparative study on the use of the purified digitalis glycosides, digoxin, digitoxin, and lanatoside C, for the management of ambulatory patients with congestive heart failure.
Amer. Heart J. 34 (1947) 663.

3) BAZZANO, G., G. S. BAZZANO:
Effect of bile-acid binding resins on cardiac glycoside plasma levels.
Circ. 44 (1971) 138.

4) BINNION, P. F., M. McDERMOTT:
Bioavailability of digoxin.
Lancet 1972/II, 592.

5) BLANKART, R.:
Zum Verhalten der Herzglykoside im menschlichen Organismus. Eine Übersicht am Beispiel des Digoxins und des Lanatosid C.
Ther. Umschau (1971) Bd. 28, Heft 4.

6) BODEM, G., H. J. GILFRICH:
Methoden zur Bestimmung von Digoxin und Digitoxin im Blut und ihre klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 51 (1973) 57.

7) BODEM, G., H. OCHS, H. OTTEN, P. K. SCHÄFER:
Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit von Digoxin.
Klin. Pharmakol. u. exp. Ther., Sonderdruck IV, Kolloquium in Göttingen (1974).

8) BODEM, G., K. WIRTH, E. GERNAND, H. J. DENGLER:
Pharmacokinetics and Metabolism of Alpha-Acetyldigoxin in Man.
Arch. internat. de Pharmacodynamic et de Thérapie 208 (1974).

9) BODEM, G., K. WIRTH:
Neue Aspekte in der Therapie mit Digitalis.
Herz u. Kreisl. 7 (1975) 575.

10) BODEM, G.:
Beziehungen zwischen oraler Darreichungsform und biologischer Verfügbarkeit von Digoxin.
Therapiewoche 26 (1976) 4805 - 4811.

11) BODEM, G.:
Radioimmunologische Bestimmung von Herzglykosiden im Plasma.
Prakt. Anästhesie, Wiederbelebung u. Intensivtherapie (1976) 11. Jahrg., Heft 2.

12) BODEM, G., U. BOLDT, H. OCHS:
Konzentrationen von Digoxin und Beta-Methyldigoxin in Liquor und Plasma.
Klin. Wschr. 55 (1977) 355 - 356.

13) BODEM, G., H. J. GILFRICH, H. AULEPP, H. OCHS, H. J. DENGLER:
Klinische und pharmakokinetische Untersuchungen zur Digitalisintoxikation.
Klin. Wschr. 55 (1977) 13 - 21.

14) BODEM, G., H. OCHS, E. HAHN, H. J. DENGLER:
Klinische Prüfung der biologischen Verfügbarkeit von Lanatosid C und Digoxin im Langzeitversuch.
Schweiz. med. Wschr. 107, Nr. 19 (1977) 658 - 665.

15) BODEM, G., E. GRUBE, H. OCHS, J. GERLOFF:
Untersuchungen zur enteralen Absorption und zum Metabolismus von Lanatosid C.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. (1978) im Druck.

16) CHAVAZ, A., L. BALANT, P. SIMONIN, J. FABRE:
Influence de l'âge sur la digoxinémie et la digitalisation.
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 1823 - 1825.

17) DENGLER, H. J., G. BODEM, K. WIRTH:
Pharmakokinetische Untersuchungen mit ^{3}H-Digoxin und ^{3}H-Lanatosid beim Menschen.
Arzneim.-Forschg. (Drug Res.) 23 (1973) 64 - 74.

18) DENGLER, H. J.:
Die Bedeutung der Pharmakokinetik für die Arzneimitteltherapie.
Internist 15 (1974) 13 - 19.

19) DOHERTY, J. E., W. H. PERKINS, M. C. WILSON:
Studies with tritiated Digoxin in renal failure.
Amer. J. Med. 37 (1964) 536.

20) DOHERTY, J. E.:
Digitalis Serum Levels: Clinical Use.
Ann. Int. Med. 74 (1971) 787 - 789.

21) DOHERTY, J. E.:
Digitalis Glycosides. Pharmacocinetics and their Clinical Implications.
Ann. Int. Med. 79 (1973) 229 - 233.

22) GREENBLATT, D. J., D. W. DUHME, J. KOCH-WESER, T. W. SMITH:
Evaluation of Digoxin Bioavailability in Single-Dose Studies.
New. Engl. J. Med. 289 (1973) 651 - 654.

23) GREENBLATT, D. J., D. W. DUHME, J. KOCH-WESER, T. W. SMITH:

Intravenous digoxin as a bioavailability standard: Slow infusion and rapid injection.

Clin. Pharm. Ther. 15 (1974) 510 - 513.

24) GREENBLATT, D. J., D. W. DUHME, J. KOCH-WESER, T. W. SMITH:

Comparison of One- and Six-day Urinary Digoxin Excretion in Single-Dose Bioavailability Studies.

Clin. Pharm. Ther. 16 (1974) 813 - 816.

25) GREENBLATT, D. J., D. W. DUHME, J. KOCH-WESER, T. W. SMITH:

Equivalent Bioavailability from Digoxin Elixir and Rapid-Dissolution Tablets.

J. Amer. Med. Ass. 229 (1974).

26) GREENBLATT, D. J., D. W. DUHME, J. KOCH-WESER, T. W. SMITH:

Assessment of Methodology in Single-Dose Studies of Digoxin Bioavailability.

Pharmacology 14 (1976) 182 - 190.

27) HALL, W. H., J. E. DOHERTY:

Tritiated Digoxin. XXII. Absorption and excretion in malabsorption syndromes.

Amer. J. Med. 56 (1974) 437.

28) HARTER, J. G., J. P. SKELLY, A. W. STEERS:

Digoxin - the regulatory viewpoint.

Circ. 49 (1974) 395 - 398.

29) HEIZER, W. D., T. W. SMITH, S. E. GOLDFINGER:

Absorption of Digoxin in patients with malabsorption syndromes.

New. Engl. J. Med. 285 (1971) 257.

30) HUFFMANN, D. H., D. L. AZARNOFF:

Absorption of orally given digoxin preparations.

J. Amer. Med. Ass. 222 (1972) 957 - 960.

31) JOHNSON, B. F., C. BYE, S. LADER:
The bioavailability of other digoxin preparations compared with tablets.
Postgrad. Med. J. 50 (1974) 62 - 66.

32) KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.

33) LINDENBAUM, J., R. M. MAULITZ, J. R. SAHA:
Impairment of digoxin absorption by neomycin.
Clin. Res. 20 (1970) 410.

34) LINDENBAUM, J. et al.:
Variation in biologic availability of digoxin from 4 preparations.
New. Engl. J. Med. 285 (1971) 1334.

35) LINDENBAUM, J., V. P. BUTLER, J. E. MURPHEY, R. M. CRESS-WELL:
Correlation of digoxin-tablet dissolution-rate with biological availability.
Lancet 1 (1973) 1215 - 1217.

36) LOOSEN, H.:
Zweihundert Jahre Digitalis in ärztlicher Hand.
Med. Welt 26, Heft 27/28 (1975).

37) MANNINEN, V., J. MELIN, G. HÄRTEL:
Serum-digoxin-concentrations during treatment with different preparations.
Lancet 2 (1971) 934 - 935.

38) MARKUS, J. I., J. DICKERSON, S. PIPPIN, M. STAFFORD, R. BRESSLER:
Digoxin bioavailability: Formulations and rates of infusions.
Clin. Pharmacol. Ther. 3 (1976) 253 - 259.

39) NYBERG, L.:

Bioavailability of digoxin in man after oral administration of preparations with different dissolution-rate.

Acta Pharmacol. Toxicol. (1977) Vol. 40.

40) OCHS, H., G. BODEM, P. K. SCHÄFER, G. KODRAT, H. J. DENGLER:

Absorption of Digoxin from the Distal Parts of the Intestine in Man.

Europ. J. clin. Pharmacol. 9 (1975) 95 - 97.

41) OCHS, H., G. BODEM, G. KODRAT, B. SAVIÇ, M. P. BAUR:

Biologische Verfügbarkeit von Digoxin bei Patienten mit und ohne Magenresektion nach Billroth II. Vergleichende Untersuchungen.

Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 2430 - 2434.

42) OCHS, H., H. v. LILIENFELD-TOAL, L. WILDT:

Prinzip und Anwendungsbereich des Radioimmunoassay.

Med. Welt 26 (1975) 2329 - 2332.

43) OCHS, H., G. BODEM, E. HAHN, H. J. DENGLER:

Comparison of digoxin bioavailability from tablets and elixir during maintenance therapie.

Klin. Wschr. 53 (1975) 425 - 429.

44) RUIZ-TORRES, A., H. BURMEISTER:

Stoffwechsel und Kinetik von ß-Acetyldigoxin.

Klin. Wschr. 4 (1972) 191 - 195.

45) SHAW, T. R. D., M. R. HOWARD, J. HAMER:

Variation in the biological availability of digoxin.

Lancet 2 (1972) 303 - 307.

46) SHAW, T. R. D., K. RAYMOND, M. R. HOWARD, J. HAMER:

Therapeutic Non-equivalence of Digoxin-Tablets in the United Kingdom: Correlation with Tablet Dissolution-Rate.

Brit. med. J. 4 (1973) 763 - 766.

47) SMITH, T. W., V. P. BUTLER, E. HABER:
Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by Radioimmunoassay.
New. Engl. J. Med. 281 (1969) 1212.

48) SMITH, T. W., V. P. BUTLER, E. HABER:
Characterization of Antibodies of High Affinity and Specificity for the Digitalis Glycoside Digoxin.
Biochemistry 9 (1970) 331.

49) SMITH, T. W., E. HABER:
Clinical Value of the Radioimmunoassay of the Digitalis Glycosides.
Pharmac. Rev. 25 (1973) 219.

50) STEINESS, E., V. CHRISTENSEN, H. JOHANSEN:
Bioavailability of digoxin tablets.
Clin. Pharmac. Ther. 15 (1973) 949 - 954.

51) WAGNER, J. G., M. CHRISTENSEN, E. SAKMAR:
Equivalence lack in digoxin plasma levels.
J. Amer. med. Ass. 224 (1973) 199.

52) WAGNER, J. G.:
Appraisal of digoxin bioavailability and pharmacokinetics in relation to cardia therapie.
Amer. Heart J. 88 (1974).

53) WELLHÖNER, H. H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1975)

54) WHITE, R. J., D. A. CHAMBERLAIN, M. HOWARD, T. T. SMITH:
Plasma concentrations of digoxin after oral administration in the fasting and postprandial state.
Brit. Med. J. 1 (1971) 380.

55) WIRTH, K., G. BODEM, H. J. DENGLER:

Resorption, Ausscheidung und Stoffwechsel von Digoxin und digoxinverwandten Verbindungen.

In: Aktuelle Digitalisprobleme. Urban und Schwarzenberg Verlag, München - Berlin - Wien (1972).

56) YALOW, R. S., S. A. BERSON:

Immunoassay of plasma-insulin.

Meth. biochem. Anal. 12 (1964) 69.

57) ZEEGERS, H. Y., A. H. MAAS, A. F. WILLEBRANDS, H. KRUYSWIJK, G. JAMBROES:

The radioimmunoassay of plasma-digoxin.

Clin. chim. Acta 44 (1973) 109.

Herrn Priv.-Doz. Dr. G. BODEM danke ich für die Überlassung des Themas und die ständige Hilfsbereitschaft bei der Entstehung meiner Dissertation.
Mein Dank gilt weiterhin Herrn Priv.-Doz. Dr. H. OCHS und Frau S. THIEBES für vielfach gewährte Unterstützung.

L E B E N S L A U F

1. Persönliches

1.1 Name	Marianne Grimm, geb. Dingemann
1.2 Geburtsdatum und -ort	05. 05. 1948 in Dorsten
1.3 Eltern	Hans Dingemann, Oberverwaltungsrat und Ehefrau Maria, geb. Leiendecker Fachlehrerin
1.4 Ehemann	Dr. med. Wolfgang Grimm, geb. 20. 04. 1946
1.5 Kinder	Jochen, geb. 26. 10. 1976 Michael, geb. 20. 01. 1978

2. Schulausbildung

2.1 Volksschule St. Agatha, Dorsten	1954 - 1958
2.2 Realschule der Ursulinen, Dorsten	1958 - 1964, Mittlere Reife
2.3 Höhere Handelsschule, Gladbeck	1964 - 1966, Abschlußnote "gut"

3. Berufliches

3.1 Raphaelsklinik, Münster	1966 - 1969, Ausbildung zur Krankenschwester; staatl. Abschlußprüfung "sehr gut
3.2 Universität Erlangen	1969 - 1970, als Krankenschwester in der Immunologischen Abteilung
3.3 Daimler Benz, Düsseldorf	1970 - 1972, als Werksschwester
3.4 Universität Bonn	1972 - 1974, als Sekretärin in der Kardiologie

4. Außerberufliche Prüfungen

4.1	Forschungsstätte Bayreuth	1969 Staatl. Prüfung für Lehrer des Maschinenschreibens, "gut"
4.2	dto.	1971 Staatl. Prüfung für Lehrer der Kurzschrift, "gut"
4.3	Universität Besançon	1972 Französisches Sprachexamen, "très bien"

5. Studiengang

5.1	Wissenschaftliches Prüfungsamt, Bonn	Okt. 1973 Prüfung für die Zulassung zum Hochschulstudium ohne Reifezeugnis, Gesamtnote 1,5
5.2	Rhein.-Friedr.-Wilh.-Universität, Bonn	SS 1974 Beginn des Studiums der Humanmedizin
		WS 1975/76 Ärztliche Vorprüfung
		WS 1976/77 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
		WS 1977/78 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
		WS 1979/80 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung